

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 614**

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012** **E 16165017 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 3072886**

54 Título: **Piridin-2-amidas útiles como inhibidores 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:

25.06.2018

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:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 673 614 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 inhibidores de CB2

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica por aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerodermia, glomerulonefropatía, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores.

Los receptores cannabinoideos son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor cannabinoide 1 (CB1) y receptor cannabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdalino, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. CB2, que se codifica por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente periféricamente, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al.* *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al.* *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también se distribuye ampliamente en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

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

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la causa principal de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, circulación extracorporeal y otras intervenciones quirúrgicas vasculares, y trasplante de órganos, así como un mecanismo principal de daño orgánico específico que complica la evolución del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una alteración del riego sanguíneo normal, lo que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperfusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión por reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, transportados al área por la sangre que regresa nuevamente, liberan una serie de factores inflamatorios, tales como interleucinas, así como radicales libres, en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El precondicionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades de protección endógena del cuerpo frente a la lesión provocada por isquemia y reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la isquemia transitoria no mortal y reperfusión de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia "mortal"/reperfusión en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la isquemia transitoria y reperfusión de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradixinina, opioides, CGRP, endocannabinoideos, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se introduce en la circulación sanguínea y activa su receptor respectivo en el tejido objetivo, incorporando de este modo las diversas vías intracelulares de cardioprotección implicadas en el precondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoideos y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el precondicionamiento y contribuir a evitar la lesión por reperfusión por regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, estudios recientes usando agonistas como herramienta para CB2 demostraron la eficacia de este concepto para reducir la lesión por IR en el corazón (Defer, N. *et al.* *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al.* *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al.* *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al.* *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Además, en los últimos años, un conjunto creciente de literatura indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. Se ha demostrado que la regulación por incremento específica de CB1 y CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology* (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al.* *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) con una expresión pertinente de CB2 en miofibroblastos, las células responsables de la progresión de la fibrosis.

De hecho, se ha demostrado que la activación del receptor CB2 por el agonista de CB2 selectivo ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology* (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) y el receptor CB2 se ha revelado como un objetivo crítico en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al.* *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) y en fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con hepatopatías crónicas (Lotersztajn, S. *et al.* *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. *et al.* *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9).

Se puede encontrar otra información básica en el documento WO 2008/040649.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad del receptor CB1 menor.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y más en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, en particular metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo.

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

El término "alcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula alquilo-O- en la que el término "alquilo" tiene el significado dado previamente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, en particular metoxi y etoxi.

Los términos "cicloalquilo" o "cicloalcoxi", solos o en combinación con otros grupos, significan un grupo de la fórmula cicloalquilo-O- en la que el término "cicloalquilo" tiene el significado dado previamente, tal como ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

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

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

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación con otros grupos, significan flúor, cloro, bromo o yodo y en particular flúor, cloro o bromo, más en particular flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, en particular sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular de uno a tres halógenos.

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, sustituido con al menos un halógeno, en particular sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular de uno a tres halógenos. "Haloalquilo" particulares son trifluorometilo, trifluoroetilo y trifluoropropilo. "Haloalcoxi" particular es trifluoroetoxi.

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, sustituido con al menos un halógeno, en particular sustituido con de uno a tres halógenos. "Halofenilo" particulares son clorofenilo, fluorofenilo, diclorofenilo y clorofluorofenilo. "Halopirrolidinilo" particular es difluoropirrolidinilo. "Haloazetidínilo" particular es difluoroazetidínilo.

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)-.

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-.

5

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como 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 se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica 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, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de los compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

Si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a Ed., 1999, Wiley, New York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxycarbonilo (Moz).

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

El término “átomo de carbono asimétrico” quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración “R” o “S”.

Los compuestos de la invención se seleccionan de:

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

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

45

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

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

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

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

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

55

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

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

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

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

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

65

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

- [1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 5 (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (2-metil-tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 10 (1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (tetrahydro-piran-3-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- 25 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- 30 ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 35 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 40 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 45 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 55 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 60 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 65 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;

- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 5 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 10 [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;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- 15 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-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-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- 25 [2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-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-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (S)-6-(3-clorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- (S)-6-(3-clorofenil)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- 35 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-fenilpicolinamida;
- (S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-fenilpicolinamida;
- (S)-6-(3-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- 40 (S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-fluorofenil)picolinamida;
- 45 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-metoxifenil)picolinamida;
- (S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- 50 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [(-)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [(+)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 55 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico; y
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.
- Otros compuestos particulares de la invención se seleccionan de
- 65 piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;

(S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;

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

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

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

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, por los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación.

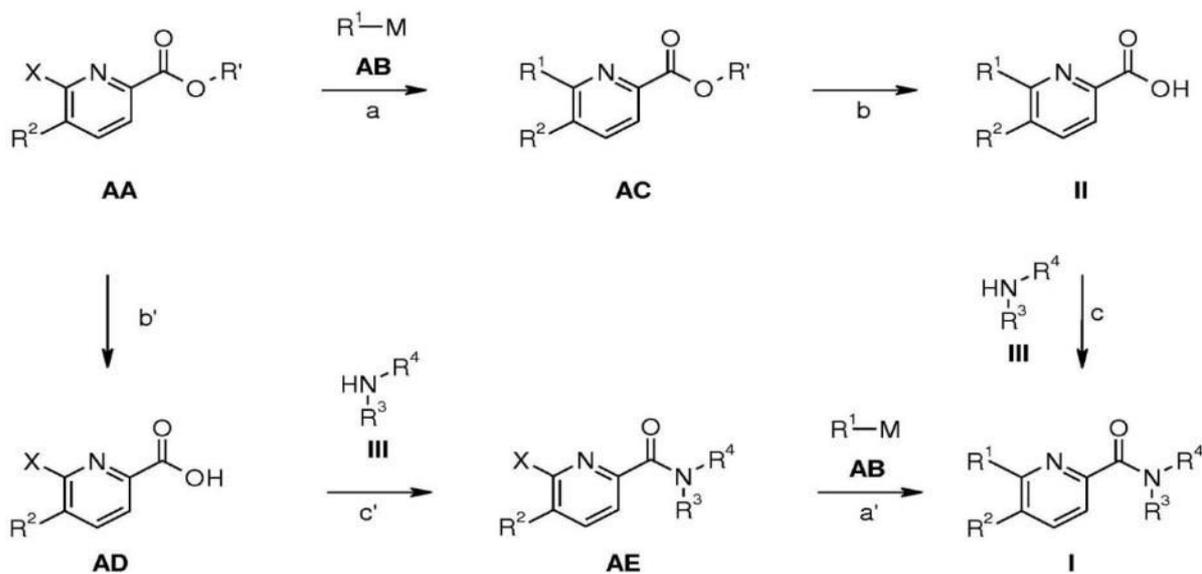
En los siguientes esquemas y descripción, R^1 a R^4 tienen, a menos que se indique de otro modo, el significado de R^1 a R^4 como se define anteriormente.

15 Los agentes de acoplamiento para la reacción de compuestos de fórmula II con ácidos de fórmula III son, por ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU). Un agente de acoplamiento particular es HBTU. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y, en particular, *N*-metilmorfolina.

25 La síntesis de los compuestos con la estructura general I se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas.

30 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, se puede usar el compuesto AA ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, trifluorometanosulfonato; $R' = \text{H}$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) como material de partida. AA está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica, se puede sintetizar como se describe en los esquemas 3 y 6 o bien es como se describe en la parte experimental.

Esquema 1



35 Se puede preparar el compuesto AC a partir de AA acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula AB (etapa a), en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R¹ que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo AC usando condiciones descritas en la literatura tales como, por ejemplo, por medio de una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en

particular a temperatura ambiente.

La saponificación del éster de fórmula general **AC** ($R' \neq H$) por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado) da lugar a un ácido de fórmula general **II** (etapa b).

Se puede preparar el compuesto **I** a partir de **II** y la correspondiente amina o hidracina de fórmula **III** por reacciones de formación de enlace amida adecuadas (etapa c). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), para influir en dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

De forma alternativa, se pueden saponificar ésteres de fórmula general **AA** ($R' \neq H$) por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado) para dar ácidos de fórmula general **AD** (etapa b').

Se pueden preparar compuestos **AE** a partir de **AD** y la correspondiente amina o hidracina de fórmula **III** por reacciones de formación de enlace amida adecuadas (etapa c'). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), para influir en dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

Se puede preparar el compuesto **I** a partir de **AE** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **AB** (etapa a'), en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R^1 que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **AE** usando condiciones descritas en la literatura, tales como, por ejemplo, por medio de una reacción de hidrogenación usando hidrógeno gas en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo, en particular a temperatura ambiente.

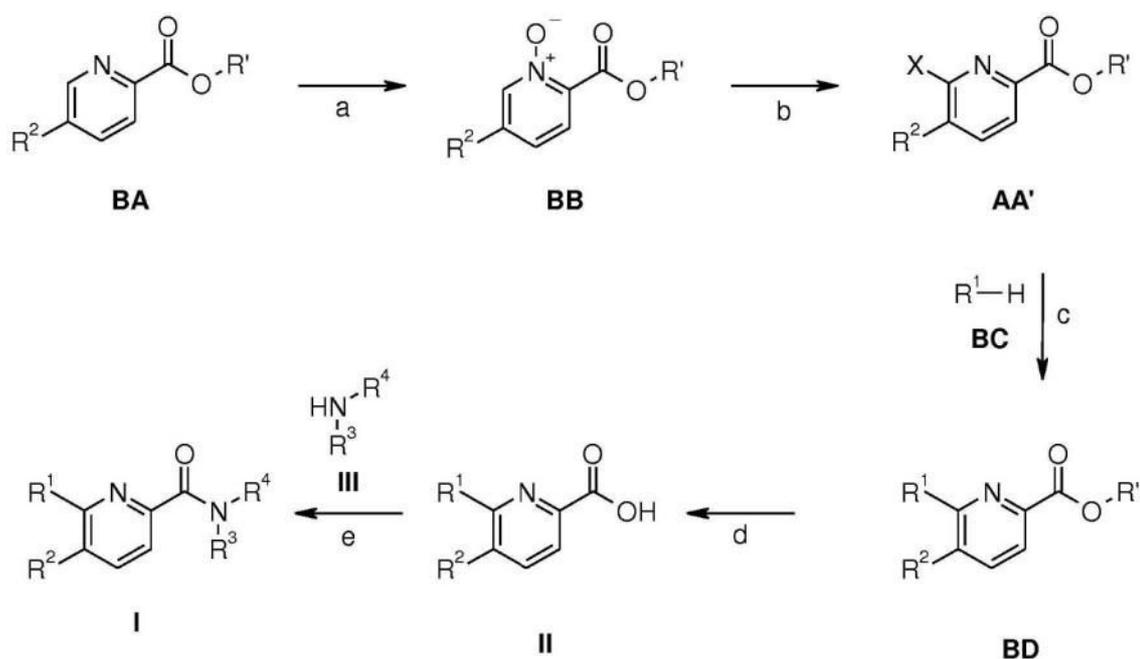
Las aminas o hidracinas **III** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **AA**, **AB** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **AA** a **AE**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diaestereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, se puede usar el compuesto **BA** ($R' = H$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) como material de partida. **BA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

Esquema 2



Se puede preparar el compuesto **BB** a partir de **BA** por oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas para un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, por tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

Se puede lograr la conversión del compuesto **BB** en 6-cloro o 6-bromo-picolina **AA'** (X = Cl, Br), por ejemplo, por tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo sin un disolvente adicional o bien en un disolvente adecuado tal como cloroformo a temperaturas de entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente, o usando otras condiciones conocidas en la literatura (etapa b).

Se puede transformar 6-cloro-o bromo-picolina **AA'** (X = Cl, Br) en el compuesto **BD** por reacción con un alcohol primario o secundario adecuadamente sustituido **BC** en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, en particular a temperatura ambiente (etapa c). De forma alternativa, se puede convertir el compuesto **AA'** en derivados amino **BD** por tratamiento con una amina **BC** aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (etapa c), por ejemplo, usando una reacción de aminación favorecida por paladio con acetato de paladio(II)/2-(diclohexilfosfino)bifenilo como sistema catalizador en presencia de una base tal como carbonato de potasio en dioxano en condiciones de reflujo.

Se puede transformar adicionalmente el compuesto **BD** en el compuesto **I** por: i) saponificación (para compuestos **BD** con $R^1 \neq H$) como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa d); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

De forma alternativa, el compuesto **AA'** ($R^1 =$ metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3.^a edición) se puede: i) convertir en su congénere ácido **AA'** ($R^1 = H$) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) transformar en la correspondiente amida o hidracida por tratamiento con amina o hidracina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; y iii) hacer reaccionar con alcohol **BC** como se describe en la etapa c para llegar al compuesto **I**.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **BA**, **BC** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

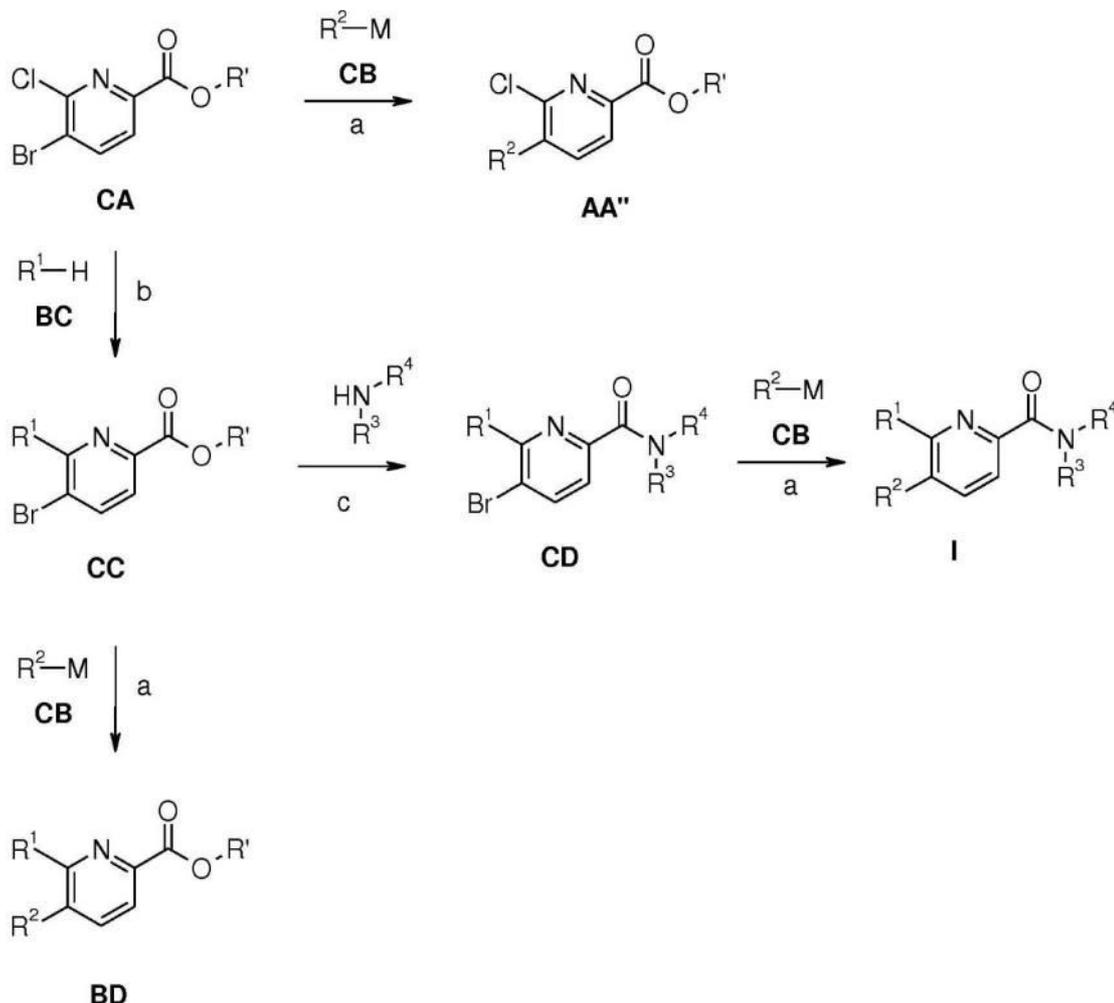
Si uno o más compuestos de fórmulas **BA** a **BD**, **AA'**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diaestereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien

conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

- 5 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 3, se puede usar el compuesto **CA** ($R^1 = H$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) como material de partida. **CA** está comercialmente disponible (por ejemplo, para $R^1 =$ metilo: éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico CAN 1214353-79-3), se describe en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

10

Esquema 3



- 15 Se puede preparar el compuesto **AA''** a partir de **CA** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **CB** (etapa a), por ejemplo, una sal de organotrifluoroborato de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas de entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto **CB** también puede ser una amina o amida que se acopla a **CA** por procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfinoxanteno) y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente. De forma alternativa, el compuesto **CB** también puede ser una sulfonamida que se somete a una reacción mediada por cobre(I) con **CA** para formar **AA''** siguiendo procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo, usando yoduro de cobre(I) y 1,3-di(piridin-2-il)propano-1,3-diona en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un
- 20
- 25

disolvente tal como dimetilformamida a temperaturas elevadas preferentemente en el punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R² que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **AA'** usando condiciones descritas en la literatura, tales como, por ejemplo, una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en particular a temperatura ambiente.

Se puede transformar adicionalmente el compuesto **AA'** en el compuesto **I** por: i) reacción con el compuesto **BC** para formar el compuesto **BD** como se describe en la etapa c del esquema 2; ii) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1; y iii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

Además, se puede convertir el compuesto **CA** en el compuesto **CC** por tratamiento con el compuesto **BC** como se describe en la etapa c del esquema 2 (etapa b).

Se puede lograr la transformación posterior del compuesto **CC** en el compuesto **BD** como se analiza para la conversión de **CA** en **AA'** (etapa a).

Se puede transformar adicionalmente el compuesto **BD** en el compuesto **I** por: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

De forma alternativa, el compuesto **CC** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) se puede: i) convertir en su congénere ácido **CC** (R' = H) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) transformar en la correspondiente amida o hidracida **CD** por tratamiento con amina o hidracina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; y iii) hacer reaccionar con **CB** como se describe en la etapa a para llegar al compuesto **I**.

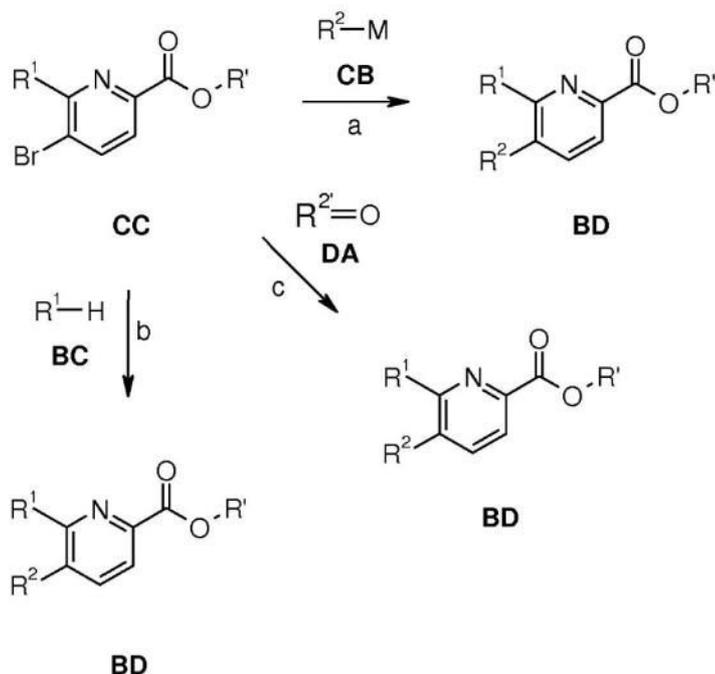
Además, también se puede sintetizar el compuesto **I** aplicando la siguiente secuencia de reacción: i) saponificación del compuesto **CA** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) en su congénere ácido **CC** (R' = H) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) conversión en la correspondiente amida o hidracida por tratamiento con amina o hidracina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; iii) reacción con el compuesto **CB** como se describe en la etapa a; y iv) reacción con el compuesto **BC** como se describe en la etapa c. Opcionalmente, se pueden intercambiar la etapa iii) y la etapa iv).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **CA**, **CB** o **BC**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **CA**, **CB** o **BC** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **AA'** y **BD** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 4, se puede usar el compuesto **CC** (R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) como material de partida. **CC** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por procedimientos descritos en el esquema 3 o bien por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

Esquema 4



Se puede preparar el compuesto **BD** a partir de **CC** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **CB** (etapa a), por ejemplo, una sal de organotrifluoroborato de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas de entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R^2 que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **BD** usando condiciones descritas en la literatura, tales como, por ejemplo, una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en particular a temperatura ambiente.

De forma alternativa, se puede convertir el compuesto **CC** en derivados amino **BD** por tratamiento con una amina **BC** aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (etapa b), por ejemplo, usando una aminación favorecida por paladio con acetato de paladio(II)/2-(diclohexilfosfino)bifenilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en dioxano en condiciones de reflujo o usando tris(dibencilidenacetona)dipaladio/rac-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio en tolueno a 100 °C. Opcionalmente, el compuesto **BC** también puede ser una amida que se acopla a **CC** por procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfino)xanteno y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano preferentemente en el punto de ebullición del disolvente.

Además, se puede hacer reaccionar el compuesto **CC** con cetona **DA** (R^2 = alquilo, cicloalquilo, u oxioxetaniilo) para obtener el compuesto **BD** siguiendo procedimientos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo: i) tratamiento con *n*-butillitio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de -78 °C; ii) adición de una cetona **DA** u opcionalmente otro electrófilo adecuado a temperaturas de entre -78 °C y temperatura ambiente (etapa c).

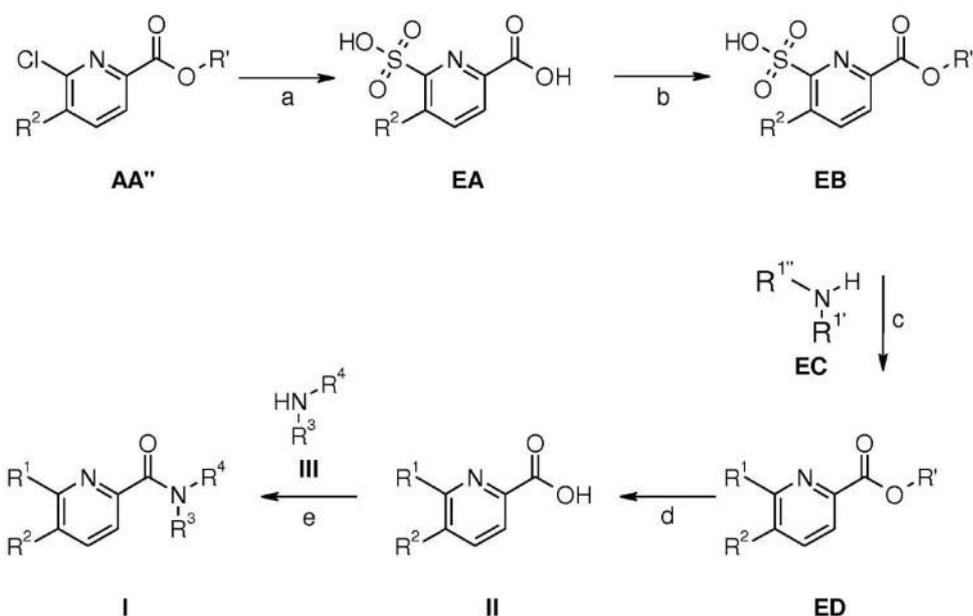
Se puede transformar adicionalmente el compuesto **BD** en el compuesto **I** por: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **CC**, **CB**, **BC** o **DA**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **CC**, **CB**, **BC** o **DA** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **BD** como mezclas de diaestereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diaestereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.

5 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 5, se puede usar el compuesto **AA''** ($R^1 = H$) como material de partida. **AA''** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar como se describe en el esquema 2 o bien por otros procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

Esquema 5



Se puede preparar el compuesto **EA** a partir de **AA''**, por ejemplo, por tratamiento con sulfito de sodio en una mezcla de etanol y agua a una temperatura de 180 °C en un tubo cerrado o usando condiciones alternativas conocidas para un experto en la técnica (etapa a).

La esterificación posterior de **EA** en el compuesto **EB** ($R^1 =$ metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado (P) como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) se puede realizar, por ejemplo, usando una solución de cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente o por procedimientos alternativos descritos, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición (etapa b).

Se puede convertir el ácido sulfónico **EB** en la sulfonamida **ED**, después de la activación previa, por ejemplo, usando cloruro de tionilo y DMF en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, en particular a 40 °C para formar el correspondiente cloruro de ácido sulfónico, por reacción con una amina adecuada **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 particular a temperatura ambiente o usando cualquier otro procedimiento conocido para un experto en la técnica (etapa c).

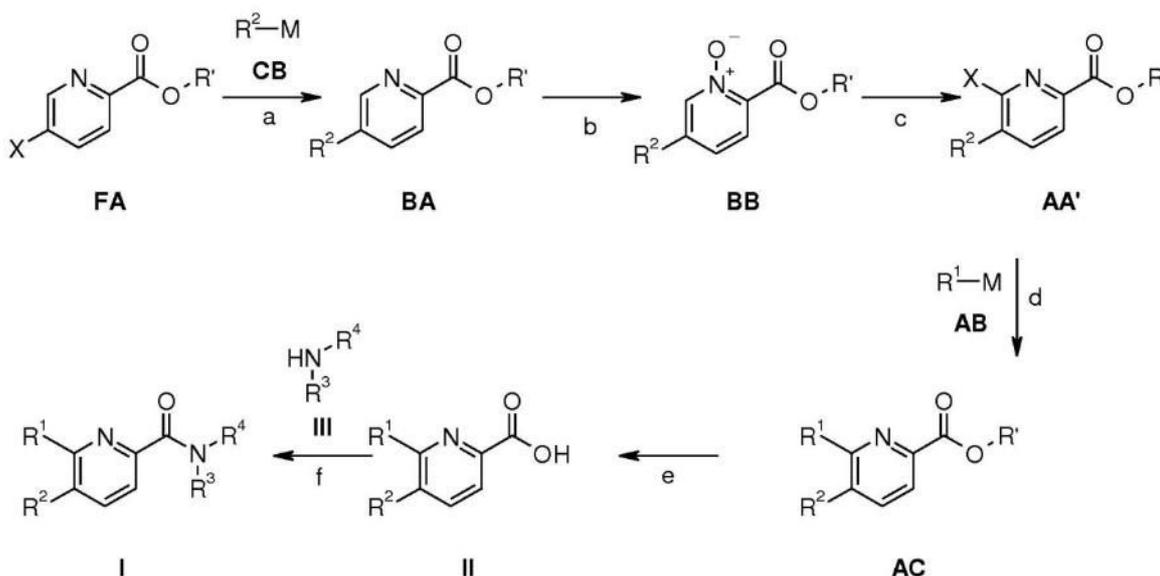
Se puede transformar adicionalmente el compuesto **ED** en el compuesto **I** por: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa d); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **AA''**, **EC** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **AA'**, **EA a ED**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 6, se puede usar el compuesto **FA** ($X = \text{Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato}$; $R' = \text{H, metilo, etilo, isopropilo, } \textit{tert}$ -butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3.^a edición) como material de partida. **FA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

Esquema 6



Se puede preparar el compuesto **BA** a partir de **FA** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **CB** (etapa a), por ejemplo, una sal de organotrifluoroborato de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas de entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahydrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto **CB** también puede ser una amina o amida que se acopla a **FA** por procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenedetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfino)ferroceno y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R^2 que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **BA** usando condiciones descritas en la literatura, tales como, por ejemplo, una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en particular a temperatura ambiente.

Se puede preparar el compuesto **BB** a partir de **BA** por oxidación con un reactivo oxidante adecuado como se describe en la etapa a del esquema 2 (etapa b).

Se puede lograr la conversión del compuesto **BB** en 6-cloro- o 6-bromo-picolina **AA'** ($X = \text{Cl, Br}$) como se describe en la etapa b del esquema 2 (etapa c).

Se puede preparar el compuesto **AC** a partir de **AA'** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **AB** (etapa d), en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahydrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R^1 que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **AC** usando condiciones descritas

en la literatura, tales como, por ejemplo, una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en particular a temperatura ambiente.

- 5 Se puede transformar adicionalmente el compuesto **AC** en el compuesto **I** por: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa e); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa f).

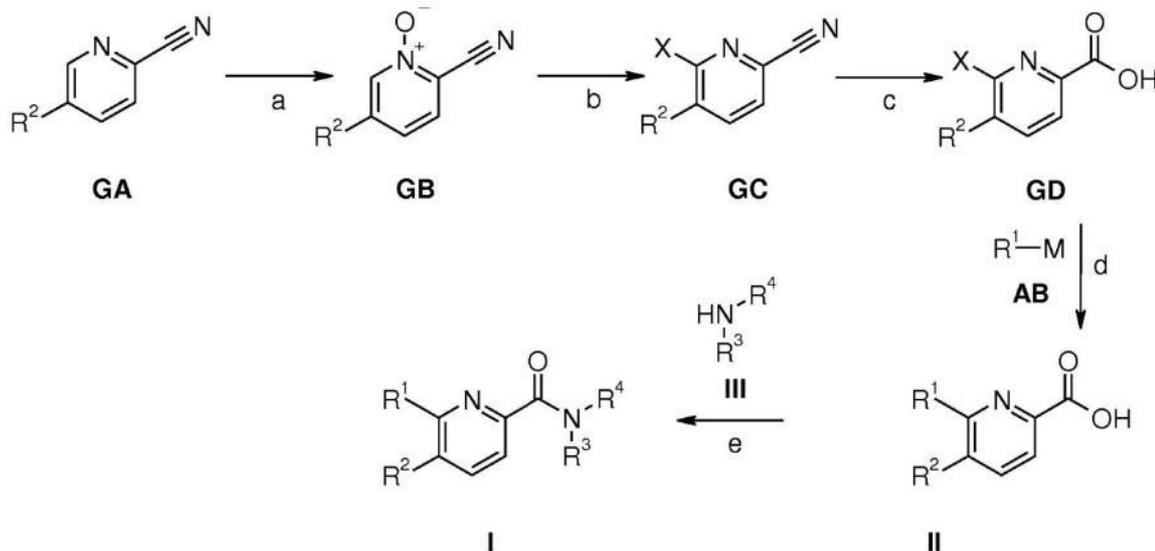
10 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **FA**, **CB**, **AB** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

15 Si uno o más compuestos de fórmulas **FA**, **CB**, **BA**, **BB**, **AA'**, **AB**, **AC**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

20 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 7, se puede usar el compuesto **GA** como material de partida. **GA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

25

Esquema 7



30 Se puede preparar el compuesto **GB** a partir de **GA** por oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas para un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, por tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

35 Se puede lograr la conversión del compuesto **GB** en el compuesto con 6-cloro o 6-bromo **GC** (X = Cl, Br), por ejemplo, por tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo sin un disolvente adicional o bien en un disolvente adecuado tal como cloroformo a temperaturas de entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente, o usando otras condiciones conocidas en la literatura (etapa b).

40 La hidrólisis del compuesto **GC** da lugar a la picolina **GD** y se puede realizar en condiciones ácidas o básicas conocidas para un experto en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio a 100 °C (etapa c).

Se puede preparar el compuesto **II** a partir de **GD** acoplado una especie metálica de arilo, heteroarilo o alqueno sustituido adecuadamente de fórmula **AB** (etapa d) como se describe en la etapa d del esquema 6. Opcionalmente, se pueden transformar residuos R¹ que contienen alqueno en los correspondientes congéneres alquilo **II** usando condiciones descritas en la literatura, tales como, por ejemplo, una reacción de hidrogenación usando gas hidrógeno

en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo en particular a temperatura ambiente. En los casos en los que el grupo ácido del compuesto **GD** no es compatible con las condiciones aplicadas para introducir el residuo R^1 , se pueden introducir grupos protectores adecuados tales como grupos protectores éster, por ejemplo, un éster metílico, antes de la etapa d y retirarlos en un punto posterior de la síntesis. La introducción y retirada del grupo protector se puede llevar a cabo por procedimientos adecuados conocidos en la técnica (para más detalles, véase T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición).

Además, se puede realizar la conversión del compuesto **II** en el compuesto **I** aplicando las condiciones de formación de enlace amida como se representa en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

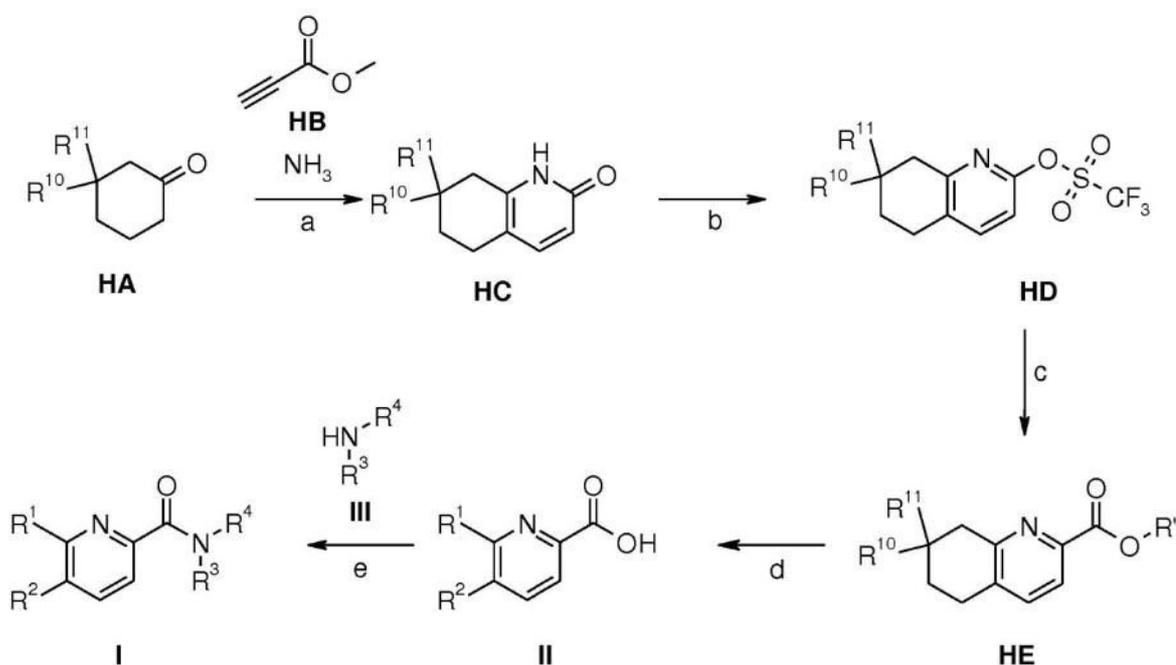
Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **GA**, **AB** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **GA** a **GD**, **AB**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 8, se puede usar el compuesto **HA** como material de partida (R^{10} = hidrógeno o alquilo; R^{11} = hidrógeno o alquilo). **HA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

5

Esquema 8



Se puede preparar el compuesto **HC** a partir de **HA** aplicando procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo, por tratamiento con propiolato de metilo en amoníaco a temperaturas elevadas en una autoclave (etapa a).

Se puede realizar la conversión del compuesto **HC** a **HD**, por ejemplo, usando anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a temperaturas preferentemente de entre -50 °C y temperatura ambiente o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido para los expertos en la técnica (etapa b). De forma alternativa, se pueden introducir otros grupos distintos de trifluorometanosulfonato adecuados para la transformación de **HD** en **HE** siguiendo procedimientos descritos en la literatura.

Se puede sintetizar el compuesto **HE** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado) a

partir de **HD** por medio de carbonilación catalizada por paladio usando un catalizador de paladio tal como complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) en una atmósfera de monóxido de carbono preferentemente a presiones de 7 MPa (70 bar) en presencia de una amina tal como trietilamina en un sistema de disolventes que consiste, por ejemplo, en metanol y acetato de etilo a temperaturas elevadas (etapa c).

5 Se puede transformar adicionalmente el compuesto **HE** en el compuesto **I** por: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa d); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

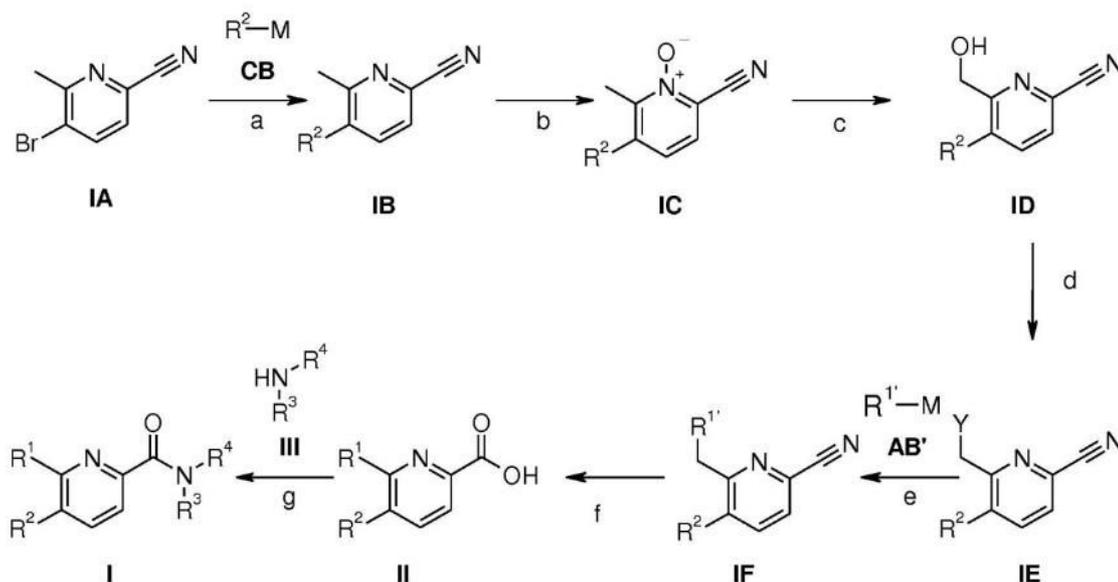
10 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **HA** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

15 Si uno o más compuestos de fórmulas **HA**, **HC** a **HE**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

20 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 9, se puede usar el 5-bromo-6-metil-piridin-2-carbonitrilo comercialmente disponible **IA** (CAN 1173897-86-3) como material de partida. En el esquema 9, R^1 es bencilo o halobencilo; R^1 es fenilo o haloheñilo.

25

Esquema 9



30 Se puede preparar el compuesto **IB** a partir de **IA** por tratamiento con el compuesto **CB** como se describe en la etapa a del esquema 6 (etapa a).

Además, se puede lograr la transformación de **IB** en **IC** por oxidación con un reactivo oxidante adecuado como se describe en la etapa a del esquema 7 (etapa b).

35 Se puede realizar la conversión del *N*-óxido **IC** en el alcohol **ID** en condiciones bien conocidas para un experto en la técnica, por ejemplo, por reacción con anhídrido de ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano preferentemente a temperatura ambiente y tratamiento posterior con una base tal como hidróxido de sodio (etapa c).

40 Las reacciones sobre cómo convertir el alcohol **ID** en el compuesto **IE** que contiene un grupo saliente ($Y = Cl, Br$ u otro grupo saliente adecuado) están bien descritas en la literatura y son conocidas por los expertos en la técnica (etapa d). Por ejemplo, se puede transformar el alcohol **ID** en el compuesto **IE** con $Y = Br$ por reacción con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a 40 °C.

Se puede llevar a cabo la conversión del compuesto **IE** en el compuesto **IF**, por ejemplo, acoplado una especie metálica de arilo sustituido adecuadamente de fórmula **AB'**, en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de cesio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano (etapa e).

Se puede hidrolizar el nitrilo **IF** al ácido **II** aplicando el procedimiento descrito en la etapa c del esquema 7 (etapa f).

Además, se puede realizar la conversión del compuesto **II** en el compuesto **I** aplicando las condiciones de formación de enlace amida como se representa en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **IA**, **CB**, **AB'** o **III**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

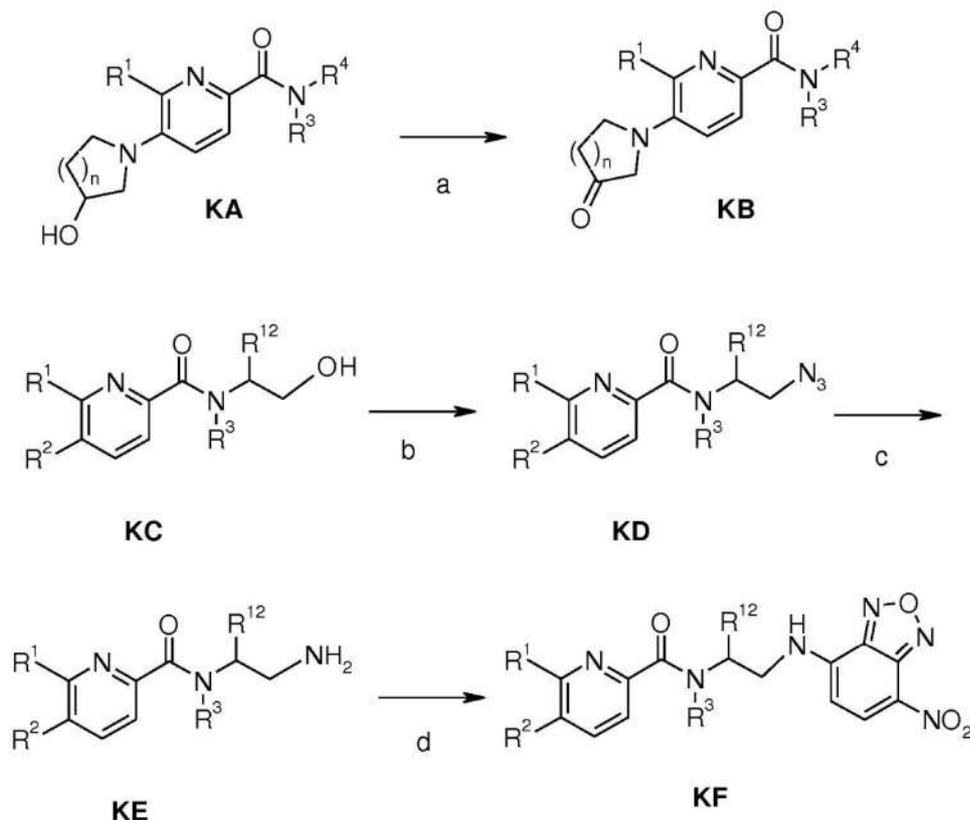
Si uno o más compuestos de fórmulas **IA** a **IF**, **CB**, **AB'**, **II** o **III** contienen centros quirales, se pueden obtener picolininas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Se pueden procesar adicionalmente los compuestos **I** para dar compuestos adicionales de la estructura general **I** por procedimientos conocidos en la técnica. Algunos ejemplos se muestran en el esquema 10. En el esquema 10, R¹² es isobutilo, n es 0, 1 o 2.

Se pueden preparar los compuestos de la estructura general **KB** (un subgrupo de **I**) a partir de los compuestos de estructura general **KA** (otro subgrupo de **I**) por procedimientos oxidativos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por oxidación de Swern usando DMSO y un agente de activación adecuado como, por ejemplo, cloruro de oxalilo en un disolvente inerte como, por ejemplo, diclorometano en presencia de una base adecuada a temperaturas que varían de -70 °C a temperatura ambiente.

Se pueden preparar los compuestos de la estructura general **KD** (un subgrupo de **I**) a partir de los compuestos de estructura general **KC** (otro subgrupo de **I**) convirtiendo una funcionalidad alcohol en una funcionalidad acida por procedimientos conocidos en la técnica. Esta transformación se puede ver afectada, por ejemplo, tratando una solución del alcohol en un disolvente inerte como DMF con acida de sodio, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas como, por ejemplo, 90 °C. Además, se realiza la elaboración en la correspondiente amina **KE** por procedimientos de reducción bien conocidos en la técnica como, por ejemplo, por reducción con borohidruro de sodio en 2-propanol en presencia de 1,3-propanoditilol y trietilamina a temperaturas ambiente. Las aminas **KD** se pueden transformar adicionalmente en los compuestos de estructura general **KF**, por reacción con 7-nitro-2,1,3-benzooxadiazol-4-amina en un disolvente inerte como THF a temperaturas que varían de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

Esquema 10



Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **KA** o **KC**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (P) (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.^a edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Se pueden retirar dichos grupos protectores en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **KA** o **KC** contienen centros quirales, se pueden obtener picolinas de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC o cristalización (quiral). Por ejemplo, se pueden separar los compuestos racémicos en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de los antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o bien un eluyente quirale.

La invención se refiere además a un compuesto de la invención para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo terapéuticamente inerte.

La invención también se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, en particular dolor crónico, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica por aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerodermia, glomerulonefropatía, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular isquemia o lesión por reperfusión.

Otro modo de realización 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 procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, se pueden formular los compuestos de fórmula (I) mezclando, a temperatura ambiente al pH apropiado y en un grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos

para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como composición sólida o amorfa, como formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de manera consistente con una buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes espesantes y otros agentes activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La divulgación se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante. Solo los ejemplos nombrados en las reivindicaciones forman parte de la invención.

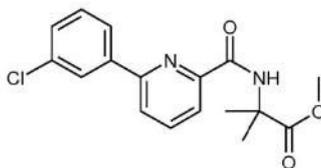
Ejemplos

Abreviaturas

EM = espectrometría de masas; IE = impacto de electrones; ISP = pulverización iónica, corresponde a ESI (electropulverización); se informa de los datos de RMN en partes por millón (δ) con relación al tetrametilsilano interno y hacen referencia a la señal de bloqueo de deuterio del disolvente de muestra (d_6 -DMSO a menos que se establezca de otro modo); las constantes de acoplamiento (J) están en hercios, pf = punto de fusión; pe = punto de ebullición; DIEA = N-etil-N-isopropilpropan-2-amina; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio; HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N'-tetrametiluronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico; t_R = tiempo de retención; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo; THF = tetrahidrofurano; CCF = cromatografía en capa fina.

Ejemplo 1

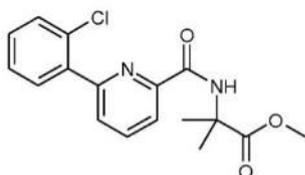
2-(6-(3-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo



5 Se agitó una solución de ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5, 0,2 mmol), éster metílico de 2-metil-alanina (0,2 mmol) y HBTU (CAN 94790-37-1, 114 mg, 0,3 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción bruta a vacío por centrifugación y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar el producto deseado junto con algunas impurezas (73 mg, 116 %) como aceite amarillo claro; EM (CL/EM): 333,1 (M+H).

10 Ejemplo 2

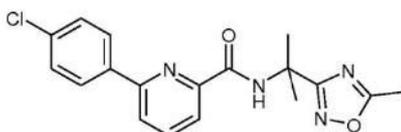
2-(6-(2-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(2-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 887982-21-0) y éster metílico de 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

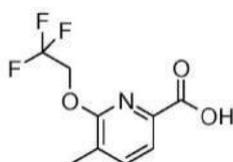


25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 135432-77-8) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (CL/EM): 357,1 (M+H).

30 Ejemplo 4

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

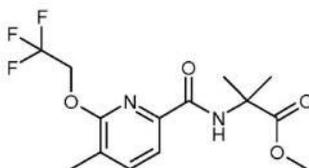
a) ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



35 Se agitó una mezcla de ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN 1166828-13-2, 200 mg, 1,17 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (466 mg, 336 μ l, 4,66 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (CAN 83329-50-4, 887 mg, 870 μ l, 5,83 mmol) en un tubo cerrado durante 2 días a 140 °C y posteriormente durante 5 días adicionales a 150 °C. Se vertió la solución marrón en 25 ml de hielo/HCl 0,1 N y se extrajo con *i*-PrOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas con hielo/salmuera (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (198 mg, 58 %) como un sólido blanquecino que contiene trazas del material de partida, EM (IE): m/e = 233,9 [M-H]⁻.

40

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

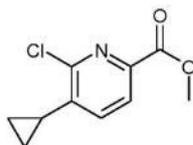


5 Se agitó una solución de ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (30 mg, 128 μmol), clorhidrato de éster metílico de 2-metil-alanina (23,5 mg, 153 μmol), HATU (CAN 148893-10-1, 97,0 mg, 255 μmol) y DIEA (82,4 mg, 109 μl , 638 μmol) en DMF a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentró la mezcla de reacción bruta a vacío para dar 53 mg de un sólido amarillo. Se purificó este sólido por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, 1:1 heptano/*i*-PrOAc, y se eluyó del gel de sílice con *i*-PrOAc. La filtración sobre Speedex y la evaporación a presión reducida proporcionaron el compuesto del título (10 mg, 23 %) como un líquido incoloro, EM (IE): $m/e = 335,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 5

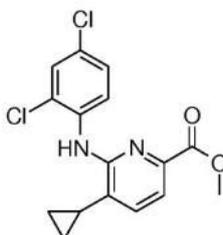
2-(5-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenilamino)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo

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



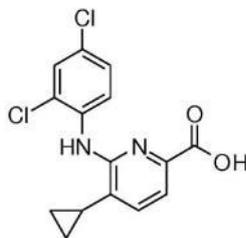
20 A una mezcla de acetato de paladio(II) (17,9 mg, 79,8 μmol), butil-1-adamantilfosfina (42,9 mg, 120 μmol), ciclopropiltrifloroborato de potasio (597 mg, 4,03 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol) en una atmósfera de argón se le añadió una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN 1214353-79-3, 1 g, 3,99 mmol) en tolueno (25,2 ml) y agua (2,8 ml) en una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 20 h, se diluyó con agua (17,5 ml), se vertió en 100 ml de hielo/salmuera y se extrajo con *i*-PrOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un líquido amarillo. Se purificó este material bruto por cromatografía en columna (70 g SiO₂, n-heptano/*i*-PrOAc 0-10 % durante 120 min) para dar el compuesto del título (497 mg, 59 %) como un sólido amarillo, EM (IE): $m/e = 212,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



35 Se agitó una solución de acetato de paladio(II) (4,24 mg, 18,9 μmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (13,2 mg, 37,8 μmol) en dioxano (1,9 ml) en una atmósfera de argón durante 10 min a temperatura ambiente y posteriormente se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido 6-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (100 mg, 472 μmol), 2,4-dicloroanilina (76,6 mg, 472 μmol) y carbonato de potasio (1,31 g, 9,45 mmol) en dioxano (3,24 ml) en una atmósfera de argón. Se calentó a reflujo la suspensión amarilla y se agitó durante 20 h. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de hielo/salmuera y se extrajo con *i*-PrOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con hielo/salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un aceite marrón. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, heptano del 0 % al 10 %/*i*PrOAc) para dar el compuesto del título (62 mg, 39 %) como un líquido marrón claro, EM (IE): $m/e = 337,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

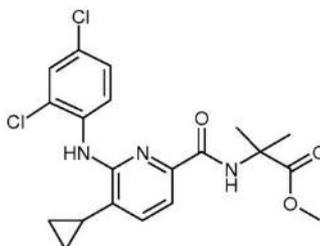
c) ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico



5 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico (62 mg, 184 μmol) e hidróxido de litio hidratado (9,3 mg, 221 μmol) en THF (100 μl) y agua (50 μl) a temperatura ambiente durante 20 h. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 M/agua helada (1 x 20 ml) y se extrajo con *i*-PrOAc (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (6 mg, 10 %) como un líquido incoloro, que era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa de reacción, EM (IE): m/e = 323,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

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



15

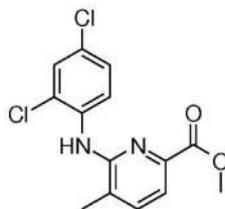
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 4 b, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,4-dicloro-fenilamino)-piridin-2-carboxílico y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (IE): m/e 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 6**

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

25

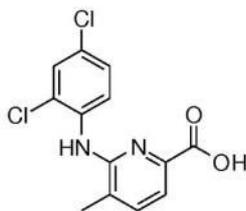
a) éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico



30

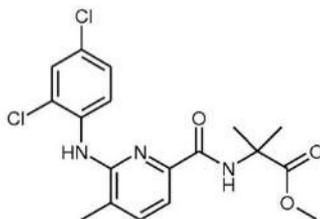
Se sintetizó el éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico de forma análoga al ejemplo 5 b, usando éster metílico del ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN 178421-22-2) y 2,4-dicloroanilina como materiales de partida, EM (IE): m/e 311,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



5 Se sintetizó el ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico de forma análoga al ejemplo 5 c, usando éster metílico del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico como material de partida, EM (IE): m/e 297,2 [M+H]⁺.

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

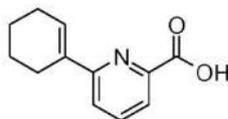


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 4 b, usando ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-5-metil-piridin-2-carboxílico y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (IE): m/e 396,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 7

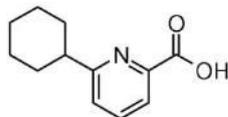
éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

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



20 En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 1190-87-4, 3 g, 6,4 mol), ácido ciclohexenilborónico (CAN 21190-87-4, 0,89 g, 7,1 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 8 mg, 0,13 mmol), carbonato de potasio (1,78 g, 12,9 mmol) en H₂O (30 ml) hasta 100 °C durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 5 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 3,94 mmol, 61,2 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 204,2 [M+H]⁺.

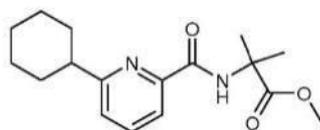
30 b) ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico



35 A una solución de ácido 6-ciclohexenil-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 3,94 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (20 %, 0,16 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la suspensión a vacío y se intercambió con hidrógeno varias veces. Se agitó la mezcla en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se lavó la almohadilla con etanol y se concentraron los filtrados combinados hasta sequedad. Se usó el compuesto del título bruto (0,62 g, aceite verde) para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional; EM (IE): m/e 206,2 [M+H]⁺

40

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

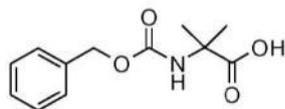


5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (CL/EM): 305,1 (M+H).

Ejemplo 8

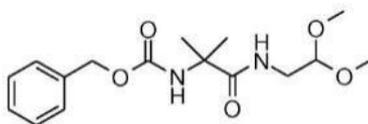
10 **(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

a) ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico



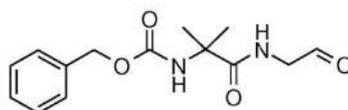
15 A una solución de 2-metilalanina (CAN 62-57-7, 30,9 g, 0,3 mol) e hidróxido de sodio (20 g, 0,5 mol) en agua (500 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (61,4 g, 0,36 mol) a la temperatura del baño de agua helada. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se lavó la solución resultante con acetato de etilo (2 x 80 ml), a continuación, se ajustó la capa acuosa a pH = 2 con ácido clorhídrico conc. y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto objetivo bruto (26 g, 36 %) que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional; EM: m/e 238,0 [M+H]⁺

25 b) 1-(2,2-dimetoxietilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo



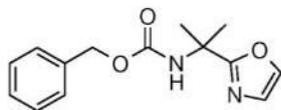
30 Se agitó una mezcla de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (20 g, 0,084 mol), HATU (CAN 148893-10-1, 41,56 g, 0,11 mol) y N-metilmorfolina (CAN 109-02-4, 25,54 g, 0,253 mol) en DMF (400 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 2, 2-dimetoxietanamina (CAN 22483-09-6, 9,75 g, 0,093 mol) y se agitó la mezcla durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con cloruro de metileno (500 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml). Después de separarse, se lavó la capa orgánica con solución de ácido cítrico 5 N (500 ml), salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida dejó un aceite amarillo (27 g, 99 %) que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 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



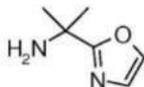
40 A una solución de 1-(2,2-dimetoxietilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (0,52 g, 1,6 mmol) en THF (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico 5 M (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la CCF mostró que se finalizó la reacción. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con salmuera (4 x 30 ml) a pH = 6~7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el producto (0,445 g, 100 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación; EM: m/e 279,1 [M+H]⁺.

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



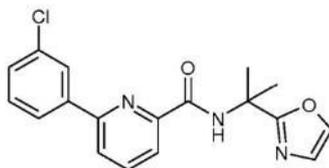
5 Se añadió una solución de 2-metil-1-oxo-1-(2-oxoetilamino)propan-2-ilcarbamato de bencilo (2,23 g, 8 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a una solución recién preparada de PPh₃ (3,15 g, 12 mmol), I₂ (3,05 g, 12 mmol) y Et₃N (2,43 g, 24 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que la CCF mostró que se finalizó la reacción. A continuación se añadió agua (150 ml). Se lavó la capa orgánica con bisulfito de sodio al 5 % (150 ml x 2), salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida dejó un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,63 g, 30 %) como un aceite incoloro; EM: m/e 261,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 1,74 (s, 6H).

15 e) α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina



20 Se cargó una mezcla de 2-(oxazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (0,63 g, 24 mmol) y paladio al 10 % en carbono (0,06 g) en etanol (20 ml) con balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF mostró que se finalizó la reacción; se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo (0,1 g, 33 %); EM: m/e 127,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 2,56 (bs, 4H), 1,59 (s, 6H).

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

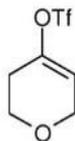


30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (CL/EM): 341,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

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

a) trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo

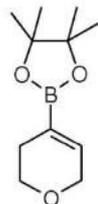


40 En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de diisopropilamina (CAN 180-18-9, 2,42 g, 0,024 mol) en THF (40 ml) se le añadió *n*-butilitio (10,4 ml, solución 2,5 M en hexano, 26 mmol) a -78 °C. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 30 min a -50 °C. A continuación se añadió gota a gota tetrahidropiran-4-ona (CAN 29943-42-8, 2 g, 0,020 mol) en THF (10 ml) a la solución anterior a -78 °C. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante

45

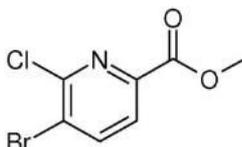
30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añadió gota a gota trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (CAN 37595-74-7, 7,85 g, 0,022 mol) en THF (50 ml) a la solución anterior a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente. Se desactivó la mezcla de reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con ácido cítrico (50 ml) y solución de hidróxido de sodio (1 N, 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 3 mmol, 15,1 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO): 6,05-6,03 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 3,78 (t, $J = 4,5\text{ Hz}$, 2H), 2,38 (t, $J = 3\text{ Hz}$, 2H).

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



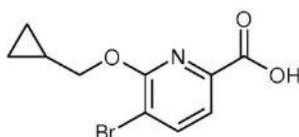
15 En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de trifluorometanosulfonato de 3, 6-dihidro-2H-piran-4-ilo (0,7 g, 3,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (CAN 3183-34-3, 0,84 g, 3,3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 0,05 g, 0,06 mmol) y acetato de potasio (0,89 g, 9,0 mmol) en DMSO (10 ml) hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción que, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 9 g, acetato de etilo al 1 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 2 mmol, 50,5 %) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 3,76 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 2,24 (dd, $J_1 = 6\text{ Hz}$, $J_2 = 6\text{ Hz}$, 2H), 1,28 (s, 12H).

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



30 Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 29682-15-3, 50 g, 0,23 mol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 80 g, 0,46 mol) en 400 ml de cloruro de metileno seco hasta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 h. Después de eso, se desactivó la mezcla con solución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (2 x 200 ml) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 300 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener un aceite marrón. Se añadió el aceite marrón, 1-óxido de 5-bromo-2-(metoxicarbonil)piridina (30 g, 0,13 mol) en tricloruro de fosforilo (CAN 10025-87-3, 80 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, a continuación se calentó la mezcla hasta $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Después de que se evaporara la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se evaporó la capa orgánica hasta sequedad para obtener el producto como un sólido blanco (19 g, 59 %); EM (IE): $m/e = 249,9\text{ [M+H]}^+$.

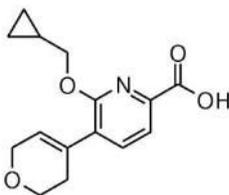
40 d) ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



45 Se añadió hidruro de sodio (4,83 g, 0,12 mol) a ciclopropanometanol (CAN 2516-33-8, 30 g) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. A continuación, se le añadió a la mezcla éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (3 g, 12,75 mmol). Se calentó la solución obtenida hasta $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. A continuación, se evaporó la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en 40 ml de agua, y se ajustó a $\text{pH} = 4$ con ácido clorhídrico (3 N), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 50 ml), a continuación se evaporó hasta sequedad para obtener el producto como un sólido blanco (2,5 g, 76,7 %);

EM (IE): m/e = 272,0 [M+H]⁺.

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

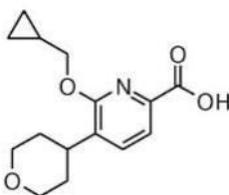


5

En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (300 mg, 1,1 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (278 mg, 1,3 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 45 mg, 0,06 mmol) y carbonato de sodio (964 mg, 9,1 mmol) en DMF (10 ml) hasta 100 °C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados seis veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 8 g, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 1 mmol, 49,4 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e 276,0 [M+H]⁺.

15

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

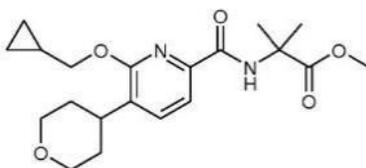


20

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7 b, se obtuvo el compuesto del título (0,15 g, 1 mmol, 99 %) como un sólido amarillo partiendo de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,6-dihidro 2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico; EM (IE): m/e 270,8 [M+H]⁺

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

25



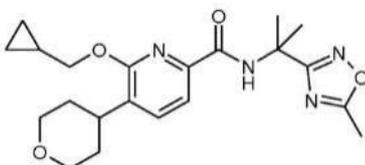
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (IE): m/e 377,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 10

[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

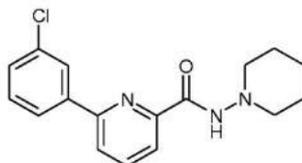
35



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidropiran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e 401,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 11

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

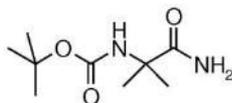


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e 316,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 12

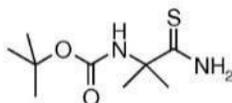
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

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



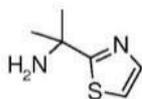
20 Se agitó una mezcla de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (CAN: 30992-29-1, 20 g, 98 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (CAN 24424-99-5, 27,67 g, 147 mmol) y piridina (4,6 ml) en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió gota a gota amoníaco (10 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 4 h. Después de la retirada de la mayoría del disolvente a presión reducida, se separó por filtración el sólido y se lavó con acetonitrilo. Se llevó el sólido hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (17,5 g, 88 %) como un sólido blanco; EM(IE): m/e 225,1 [M+Na]⁺.

30 b) 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



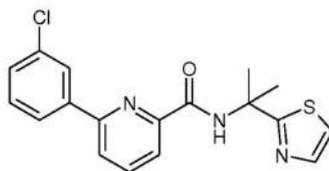
35 A una mezcla de 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (10 g, 49 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (CAN 19172-47-5, 10 g, 25 mmol). Se calentó la suspensión hasta 90 °C y se agitó durante 6 h. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 120 g) eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (6 g, 56 %); EM: m/e 241,2 [M+Na]⁺.

40 c) α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina



45 Se agitó una mezcla de 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,31 g, 24 mmol), 2-bromo-1,1-dimetoxietano (CAN:7252-83-7, 5,11 g, 30 mmol) y TsOH (0,49 g, 3 mmol) en ácido acético (50 ml) a 120 °C durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). A continuación se liofilizó la fase acuosa para dar el compuesto del título como un sólido marrón (2,1 g, 65 %); EM (CL/EM): 143,1 [M+H]⁺.

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



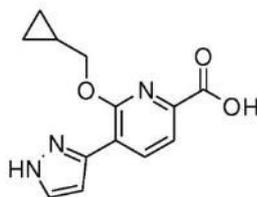
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 358,0 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 13

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

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

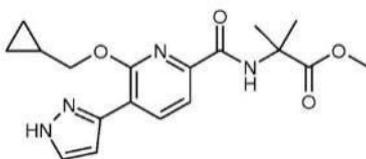
15



20 En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmol), ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (CAN 376584-63-3, 0,2 g, 1,8 mmol), complejo de dicloruro de 1'1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 60 mg, 0,07 mmol) y carbonato de sodio (1,3 g, 12 mmol) en DMF (10 ml) hasta 100 °C durante 5 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 15 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 1 mmol, 60,3 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e 260,1 $[M+H]^+$.

25

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



30

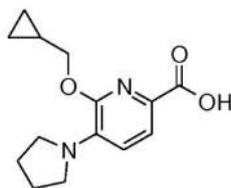
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1H-pirazol-3-il)-piridin-2-carboxílico y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (CL/EM): 359,1 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 14

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

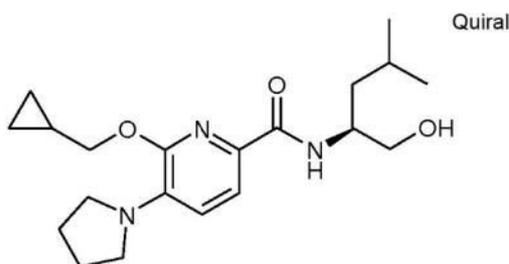
a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

40



Se calentó una mezcla de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 600 mg, 2 mmol), pirrolidina (CAN 123-75-1, 1,57 g, 22 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAN 52409-22-0, 202 mg, 0,2 mmol), rac-BINAP (CAN 76189-55-4, 275 mg, 0,4 mmol) y CS_2CO_3 (2,88 mg, 9 mmol) en tolueno (50 ml) hasta 95 °C durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se diluyó la mezcla con metanol (30 ml), se filtró y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para obtener el producto como un sólido blanco (0,26 g, 45 %), EM (CL/EM): 263,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

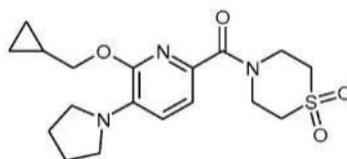
b) ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (CAN 7533-40-6) como materiales de partida, EM (CL/EM): 362,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

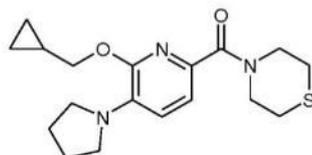
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y 1,1-dióxido-tiomorfolina (CAN 39093-93-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

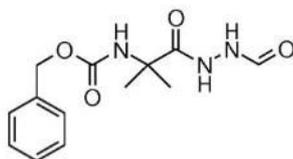
(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y tiomorfolina (CAN 123-90-0) como materiales de partida, EM (CL/EM): 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

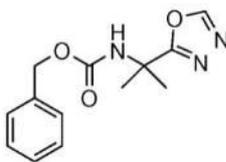
Ejemplo 17**(1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

- 5 a) 1-(2-formilhidracinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo



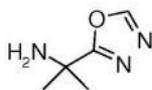
10 Se agitó una mezcla de ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-metilpropanoico (ejemplo 8 a, 1,9 g, 8 mmol), HATU (CAN 148893-10-1, 3,97 g, 10 mmol) y N-metilmorfolina (CAN 109-02-4, 2,43 g, 24 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación se añadió hidracincarboxaldehído (CAN 624-84-0, 0,53 g, 9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), ácido clorhídrico (30 ml, 1 M), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida dejó los compuestos del título como un aceite amarillo (2,1 g, 94 %); EM: m/e 280,1 [M+H]⁺.

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



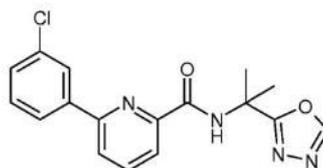
20 A una suspensión de 1-(2-formilhidracinil)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (0,9 g, 3 mmol) y PPh₃ (CAN 603-35-0, 1,268 g, 5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió DIPEA (CAN 7087-68-5, 1,249 g, 10 mmol) y hexacloroetano (CAN 67-72-1, 0,991 g, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. A continuación se purificó el residuo restante por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1 g, pureza del 30 %, 36 %) como un aceite incoloro que contenía OPPh₃ y PPh₃; EM: m/e 262,2 [M+H]⁺.

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



35 Se cargó una solución de 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (1 g, pureza del 30 %) y 10 % Pd/C (0,06 g) en etanol (30 ml) con balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, se concentró para dar el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional pero todavía contenía OPPh₃ y PPh₃; EM: m/e 128,1 [M+H]⁺.

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



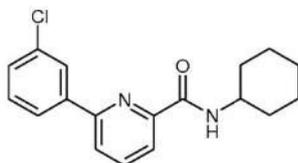
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico

(CAN 863704-38-5) y 1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM): 343,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

5

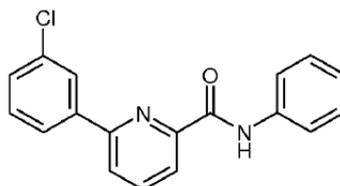
ciclohexilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y ciclohexanamina (CAN 108-91-8) como materiales de partida, EM (IE) m/e: 315,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

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

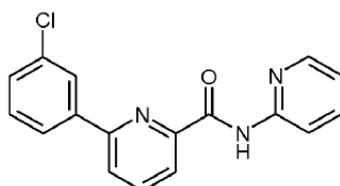


20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y anilina (CAN 62-53-3) como materiales de partida, EM (IE) m/e: 309,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

25

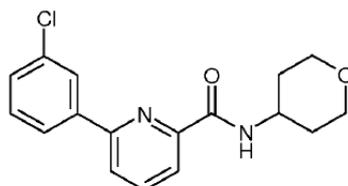
piridin-2-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 2-piridinamina (CAN 504-29-0) como materiales de partida, EM (IE) m/e: 310,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

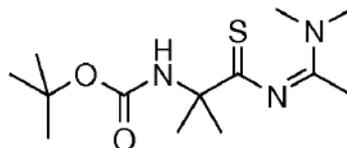
(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



35

40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (CAN 38041-19-9) como materiales de partida, EM (CL/EM): 317,1 [M+H]⁺.

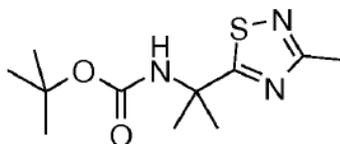
Ejemplo 22

[1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílicoa) 1-(1-(dimetilamino)etilidenamino)-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

5

Se agitó una mezcla de 1-amino-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 12b, 0,218 g, 1 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (CAN 18871-66-4, 0,16 g, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se concentró para dar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,28 g, 98 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e 288,2 [M+H]⁺.

10

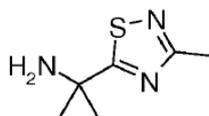
b) 2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

15

Se agitó una mezcla de 1-(1-(dimetilamino)etilidenamino)-2-metil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,9 g, 10 mmol), ácido hidroxilamina-O-sulfónico (CAN 2950-43-8, 1,37 g, 12 mmol), piridina (1,6 g, 20,2 mmol) y metanol (4 ml) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto (2,5 g, 96 %) como un aceite amarillo. Se usó el producto directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e 258,2 [M+H]⁺.

20

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



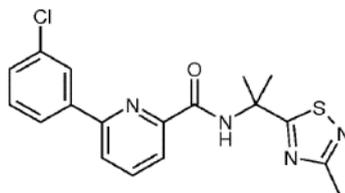
25

Se agitó una solución de 2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,58 mmol) en clorhidrato saturado en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió agua (20 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). A continuación se ajustó la fase acuosa con solución de hidróxido de sodio (2 M) a pH = 9~10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (0,08 g, 87 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e 231,1 [M+H]⁺.

30

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

35



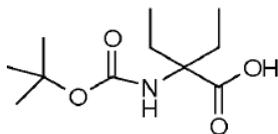
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM): 373,0 (M+H).

40

Ejemplo 23**(1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

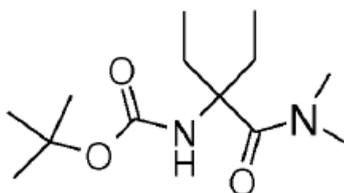
45

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



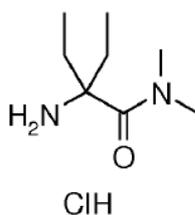
5 Se combinó ácido 3-aminopentano-3-carboxílico (CAN 2566-29-2, 2,0 g, 15,3 mmol) con dioxano (100 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (22,7 ml, 22,7 mmol, 1 N) a 0 °C en 10 min para dar una solución incolora. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN 24424-99-5, 6,7 g, 30,9 mmol) en tres porciones. Se agitó la reacción durante 30 min para dar una suspensión incolora. A continuación se añadió dioxano (30 ml) (el uso de menos disolvente dio como resultado una suspensión espesa) y se agitó la mezcla durante 17 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta un volumen de 50 ml y se vertió en 200 ml de agua. A continuación se lavó la mezcla con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se combinaron las capas acuosas, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 2, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto (1,0 g, 28 %).

15 b) 3-(dimetilcarbamoyl)pentan-3-ylcarbamato de *tert*-butilo



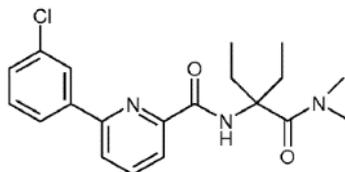
20 Se añadió ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico ((200 mg, 0,87 mmol), HATU (CAN 148893-10-1, 660 mg, 1,74 mmol) y trietilamina (CAN 121-44-8, 260 mg, 2,61 mmol) a una solución de clorhidrato de dimetilamina (CAN 506-59-2, 117 mg, 1,74 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla a agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y se purificó por prep-HPLC (eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar el producto (120 mg, 53,7 %); EM (IE): m/e = 259,2 [M+H]⁺

25 c) clorhidrato de 2-amino-2-etil-N,N-dimetilbutanamida



30 Se añadió 3-(dimetilcarbamoyl)pentan-3-ylcarbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,47 mmol) a una solución saturada de clorhidrato en acetato de etilo (5 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se retiró el disolvente por presión reducida para dar el producto bruto (0,1 g); EM (IE): m/e = 159,2 [M+H]⁺.

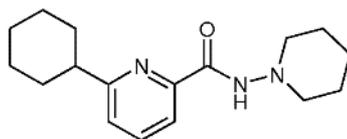
35 d) (1-dimetilcarbamoyl-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 2-amino-2-etil-N,N-dimetil-butiramida como materiales de partida, EM (IE): 374,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

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



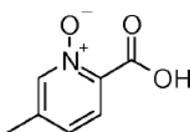
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): 288,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

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

10

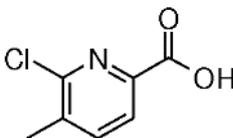
a) 1-óxido del ácido 5-metil-2-piridincarboxílico



15 Se añadió *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 5,0 g, 29,2 mmol) a una solución de ácido 5-metil-piridin-2-carboxílico (CAN 4434-13-3, 2,0 g, 14,6 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido, se desactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 60 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo que se lavó con éter (5 x 20 ml) para dar el producto (0,9 g, 40,3 %); EM (IE): m/e = 154,1 [M+H]⁺.

20

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

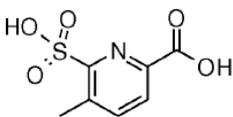


25

Se añadió 1-óxido del ácido 5-metil-2-piridincarboxílico (0,9 g, 5,88 mmol) a tricloruro de fosforilo (30 ml). Se agitó la mezcla a 105 °C durante 3 h. Después de que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a agua helada lentamente y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el producto bruto (0,85 g, 84,3 %); EM (IE): m/e = 172,0 [M+H]⁺.

30

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

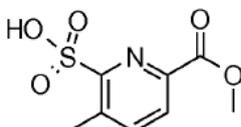


35

Se añadieron ácido 6-cloro-5-metil-piridin-2-carboxílico (0,85 g, 4,97 mmol) y sulfito de sodio (CAN 7757-83-7, 1,5 g, 11,9 mmol) a agua (3 ml) y etanol (3 ml). Se calentó la mezcla hasta 180 °C durante 4 h en un tubo cerrado. Después de que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente precipitó un sólido que se retiró por filtración. Se concentró el filtrado y se añadió a agua (20 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Posteriormente, se ajustó la fase acuosa a pH = 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se retiró el agua a vacío para dar el producto como un sólido (1,2 g); EM (IE): m/e = 218,0 [M+H]⁺.

40

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



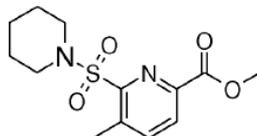
45

A una mezcla de ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 3,69 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió cloruro

de hidrógeno 4 N en dioxano (8 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido no disuelto, y se concentró el filtrado para dar el producto como un sólido amarillo, 0,5 g; EM (IE): m/e = 232,0 [M+H]⁺.

e) éster metílico del ácido 5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

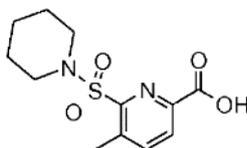
5



Se añadieron éster metílico del ácido 5-metil-6-sulfo-piridin-2-carboxílico (340 mg, 1,47 mmol), cloruro de tionilo (CAN 7719-09-7, 1 ml) y 1 gota de DMF a cloruro de metileno (10 ml), y se agitó la mezcla durante 2 h a 40 °C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, y se añadió piperidina (CAN 110-89-4, 1,0 g, 12 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a la mezcla anterior. Se retiró el disolvente a vacío, y se purificó el producto bruto por prep-HPLC (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el producto (53 mg, 12 %); EM (IE): m/e = 299,1 [M+H]⁺.

10

15 f) ácido 5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

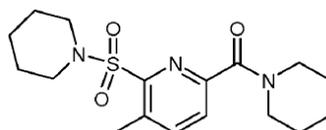


Se añadió éster metílico del ácido 5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico (53 mg, 0,178 mmol) en dioxano (2 ml) a una solución de hidróxido de litio monohidratado (CAN 1310-66-3, 0,1 g, 2,38 mmol) en agua (2 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a vacío, se añadió agua (10 ml), y se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla por acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar el producto (36 mg, 71 %); EM (IE): m/e = 285,2 [M+H]⁺.

20

25

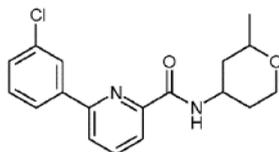
g) [5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-metil-6-(piperidin-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico y piperidina (CAN 110-89-4) como materiales de partida, EM (IE): 352,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

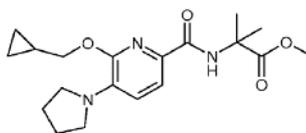
35 (2-metil-tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y tetrahydro-2-metil-2H-piran-4-amina (CAN 89584-06-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 331,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

45 éster metílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico

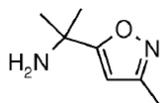


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y éster metílico de 2-metil-alanina como materiales de partida, EM (CL/EM): 362,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

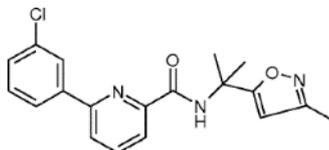
[1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

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



A una solución de (E)-acetaldehído-oxima (CAN 107-29-9, 1,0 g, 16,9 mmol), 2-metilbut-3-in-2-amina (CAN 2978-58-7, 1,4 g, 16,9 mmol) y trietilamina (CAN 121-44-8, 0,17 g, 1,69 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 0 °C se le añadió una solución acuosa al 5 % de hipoclorito de sodio (5 %, 42,6 g) durante 3 h. Se dejó que la reacción se calentara hasta 4 °C y se continuó agitando durante 5 h. Se separó la capa orgánica, y se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (50 ml). Se lavaron los extractos de cloruro de metileno combinados con cloruro de sodio acuoso saturado (60 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente para dar un aceite amarillo. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,1 g, 4,2 %); EM (IE): m/e = 141,2 [M+H]⁺.

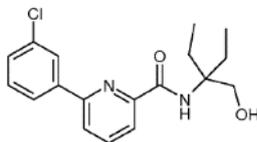
b) [1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etilamina como materiales de partida, EM (IE): 356,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

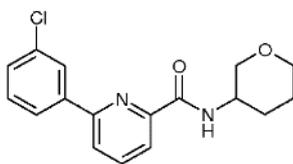
(1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 2-amino-2-etil-1-butanol (CAN 19792-52-0) como materiales de partida, EM (CL/EM): 333,1 (M+H).

Ejemplo 30

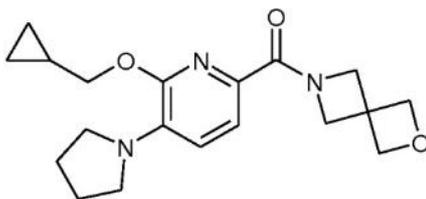
(tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y tetrahidro-2H-piran-3-amina (CAN 120811-32-7) como materiales de partida, EM (CL/EM): 317,1 (M+H).

Ejemplo 31

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

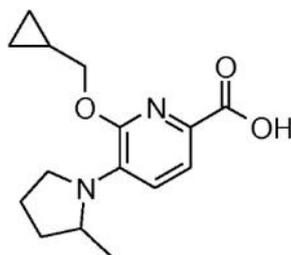


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAN 174-78-7) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 344,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

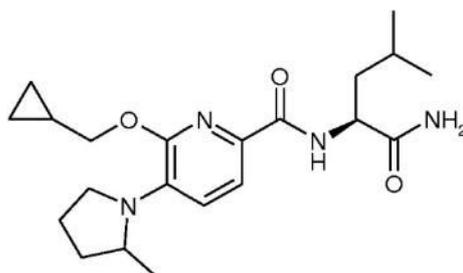
((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

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



En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmol), 2-metilpirrolidina (CAN 765-38-8, 188 mg, 2,2 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN 76189-55-4, 183 mg, 0,3 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)dipaladio (CAN 51364-51-3, 135 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (1,9 g, 6 mmol) en tolueno (50 ml) hasta 90 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 36,9 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 277,2 [M+H]⁺.

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

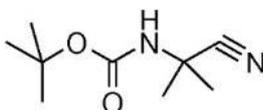


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-metilpirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (CL/EM): 389,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

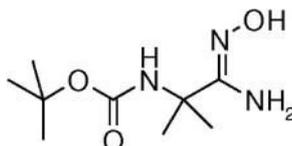
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

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



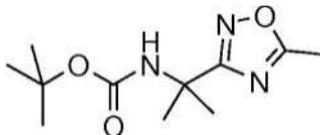
A una solución de 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (ejemplo 12 a, 12,5 g) y trietilamina (CAN 121-44-8, 29 g) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (CAN 407-25-0, 27,2 g) gota a gota a 0 °C. Se dejó que se calentara la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de que se lavara la mezcla con agua, ácido cítrico 5 N y salmuera, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (11 g, 97 %) como un sólido amarillo; EM: m/e = 207,1 [M+Na]⁺.

b) (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



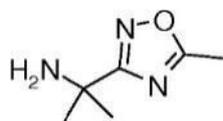
Se disolvió carbonato de potasio (3,64 g) en agua (12 ml) y se añadió cloruro de hidroxilamonio (CAN: 5470-11-1, 1,7 g, mmol). Se añadió una solución de 2-cianopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (4,84 g, 26 mmol) en etanol (42 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 18 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con acetato de etilo (20 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar el producto bruto (5 g, 87,6 %) como un sólido amarillo. EM: m/e = 218,2 [M+H]⁺.

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



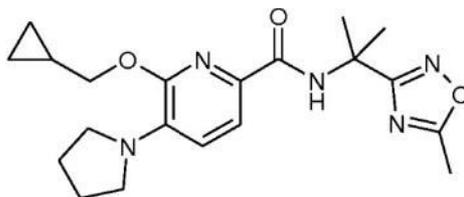
A una solución de ácido acético (1,8 g) en DMF (50 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (CAN 530-62-1, 4,865 g, mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (6,07 g) y se agitó la mezcla de reacción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

d) α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina



5 Se disolvió 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,38 g) en acetato de etilo (30 ml) saturado con clorhidrato y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió agua (50 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se ajustó el pH con solución de hidróxido de sodio 1 M a 9~10. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La retirada del disolvente a presión reducida dejó el compuesto del título (1,7 g, 54 %) como un aceite incoloro; EM: m/e 142,2 [M+H]⁺.

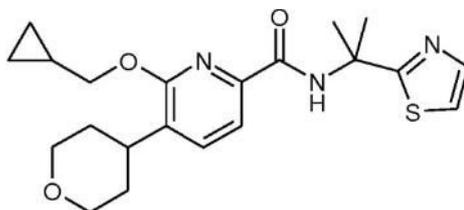
10 e) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico



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

Ejemplo 34

20 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico

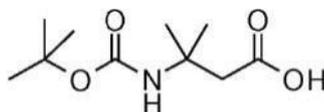


25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 402,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

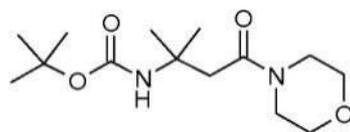
30 (1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico

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



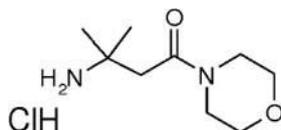
35 Se combinó ácido 3-amino-3-metilbutanoico (CAN 625-05-8, 2,0 g, 17 mmol) con dioxano (60 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió gota a gota solución de hidróxido de sodio 1 N (17,0 ml, 17,0 mmol) a 0 °C en 10 min. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,8 g, 22,2 mmol) en tres porciones. Se agitó la reacción durante 30 min para dar una suspensión incolora. A continuación se añadió dioxano (30 ml) (el uso de menos disolvente dio como resultado una suspensión espesa) y se agitó la mezcla durante 17 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta un volumen de 50 ml y se vertió en 200 ml de agua. A continuación se lavó la mezcla con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se combinaron las capas acuosas, se añadió HCl 2 N y después de ajustar el pH a 2, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el producto (2,7 g, 72,9 %).

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



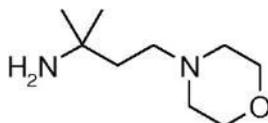
Se añadió ácido 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (2,7 g, 12,4 mmol), HBTU (CAN 94790-37-1, 6,1 g, 16,1 mmol) y trietilamina (CAN 121-44-8, 2,5 g, 24,8 mmol) a una solución de morfolina (CAN 110-91-8, 2,2 g, 24,8 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato acuoso (1 N, 50 ml), y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se lavaron los extractos orgánicos con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar el producto (2,1 g, 59 %); EM (IE): m/e 287,1 [M+H]⁺.

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



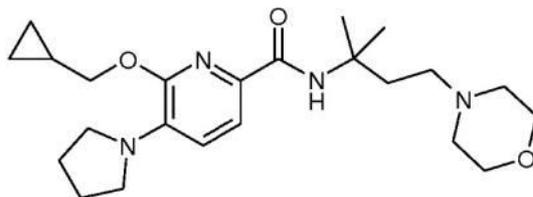
Se disolvió 2-metil-4-morfolino-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,7 mmol) en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (20 ml). Se agitó la mezcla durante 3 h. Se retiró el disolvente por presión reducida para dar el producto bruto (0,55 g).

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



Se mezclaron juntos 3-amino-3-metil-1-morfolinobutan-1-ona (0,55 g, 2,96 mmol) y borano en THF (1 M, 6 ml, 6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se añadió otra porción de borano en THF (6 ml) y se agitó la mezcla durante otro día. Se añadió metanol (5 ml) y se retiró el disolvente a vacío. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). La CL-EM todavía mostró producto en la fase acuosa que se extrajo entonces con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a vacío para dar el producto bruto (0,09 g); EM (IE): m/e = 173,2 [M+H]⁺.

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

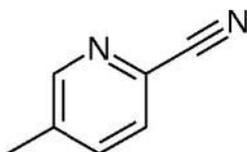


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y 1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propilamina como materiales de partida, EM(IE): 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

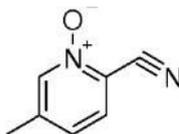
(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

a) 5-metil-2-piridincarbonitrilo



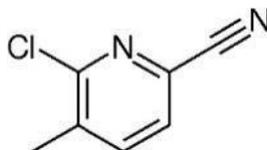
Se calentó una solución de 2-fluoro-5-metilpiridina (CAN: 2369-19-9, 10 g, 90 mmol) y cianuro de sodio (8,8 g, 180 mmol) en DMSO (15 ml) hasta 150 °C durante 48 h. A continuación se añadió agua, se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavaron los extractos combinados con solución de hipoclorito de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 27 mmol, 30,1 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 119,1 [M+H]⁺.

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



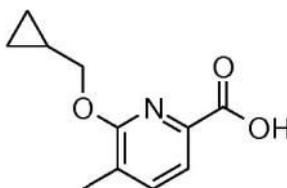
Se añadió *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 0,58 g, 3,4 mmol) en lotes a una solución de 5-metil-2-piridincarbonitrilo (3 g, 25 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C durante la noche. A continuación se lavó la mezcla de reacción con solución de tiosulfato de sodio (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 35 g, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 19 mmol, 77,6 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 135,1 [M+H]⁺.

c) 6-cloro-5-metilpicolinonitrilo



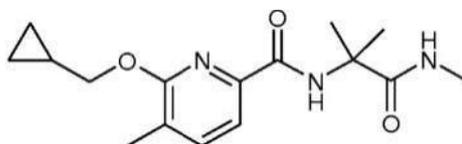
Se añadió 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo (2,6 g, 19 mmol) en lotes a oxicluro de fósforo (CAN 10025-87-3, 20 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 2 h. A continuación se retiraron los compuestos volátiles y se neutralizó el residuo restante con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo esta mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml) y se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 10 mmol, 54,1 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 153,1 [M+H]⁺.

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



Se añadió hidruro de sodio (CAN 7646-69-7, 1,24 g, 37 mmol) en lotes a una solución de ciclopropanometanol (CAN 2516-33-8, 20 ml) y se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió 6-cloro-5-metilpicolinonitrilo (1,1 g, 7,2 mmol) a la mezcla de reacción anterior. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante la noche, se desactivó con agua y se evaporó. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 25 g, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 5 mmol, 67 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

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

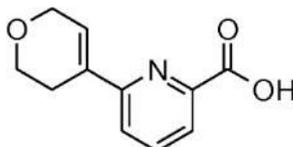


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico y 2-amino-*N*,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 318,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 37**piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico**

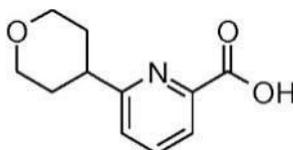
10 a) ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



15 En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una solución de ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN: 21190-87-4, 1 g, 4,9 mmol), 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 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 0,08 g, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 10 mmol) en agua (50 ml) durante 24 h a 100 °C. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (6 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 1,5 mmol, 29,5 %) como un sólido blanco; EM (IE): $m/e = 206,1 [M+H]^+$.

20

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

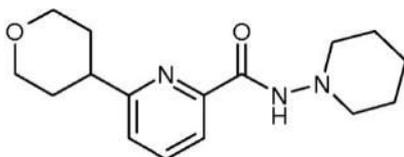


25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 7 b, usando ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico y 10 % Pd/C como materiales de partida, EM (IE): $m/e 208,1 [M+H]^+$.

30

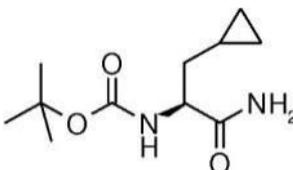
c) piperidin-1-ilamida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM): 290,2 $[M+H]^+$.

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**

40

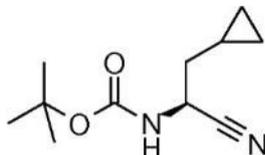
a) (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

45 Se agitó una mezcla de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 10 g, 44 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN:24424-99-5, 14,28 g, 66 mmol) y piridina (2,4 ml) en acetonitrilo (200 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió gota a gota amoníaco (10 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 4 h. Durante la retirada de la mayoría del disolvente a presión reducida el

producto precipitó y se separó por filtración el sólido y se lavó con acetonitrilo (20 ml). Se secó el sólido a presión reducida para dar el compuesto del título (7,73 g, 78 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e 251,2 [M+Na]⁺.

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

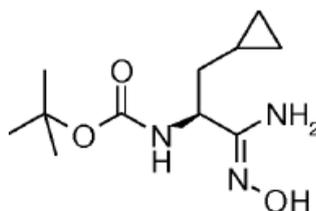
5



A una solución de (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 16 mmol) y trietilamina (6,55 g, 65 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (6,81 g, 32 mmol) gota a gota a 0 °C. Se dejó que se calentara la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se lavó la mezcla con agua (150 ml), ácido cítrico (150 ml, 5 M) y salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (3,31 g, 97 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e 233,1 [M+Na]⁺.

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

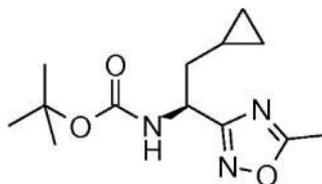
15



Se disolvió carbonato de potasio (2,18 g, 16 mmol) en agua (8 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 16 mmol). Se le añadió una solución de (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo (3,31 g, 16 mmol) en etanol (24 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 72 h. Después de la evaporación de los disolventes, se disolvió el residuo con acetato de etilo (20 ml) y a continuación se filtró. Se concentró el filtrado para proporcionar producto bruto como un sólido amarillo (3,61 g, 94 %); EM (IE): m/e 244,2 [M+H]⁺.

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

25

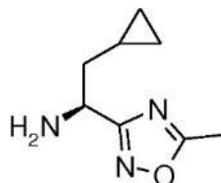


A una solución de ácido acético (0,224 g, 4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,6 g, 4 mmol) y se agitó la mezcla durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió (S,Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxiimino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,84 g, 3 mmol) y se calentó la mezcla hasta 120 °C y se agitó durante 4 h. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,5 g; 54 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e 290,1 [M+Na]⁺.

30

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

35

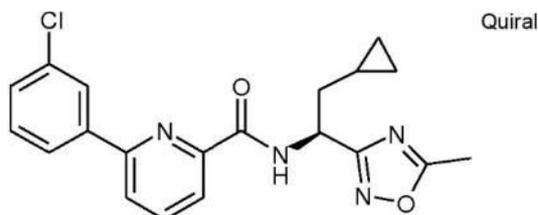


Se agitó una solución de (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 2 mmol) en ácido clorhídrico sat. (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió agua (20 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajustó con solución de hidróxido de sodio 2 M a pH = 9~10. A

40

continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto como un sólido blanco (0,25 g, 80 %); EM (IE): m/e 168,2 [M+H]⁺.

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

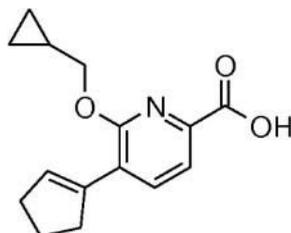


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina como materiales de partida, EM (IE): m/e 383,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

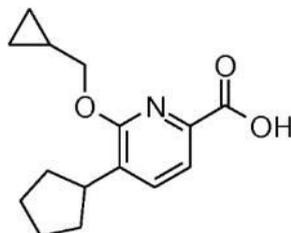
- 15 **(5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona**

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



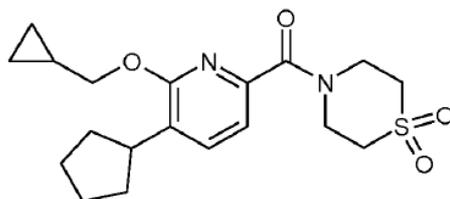
20 Se añadió la mezcla de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1,0 g, 4 mmol), 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAN 287944-10-9, 0,86 g, 4 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 150 mg 0,18 mmol) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 N, 16 ml) a DMF (10 ml). Se calentó la mezcla hasta 100 °C durante la noche; a
25 continuación se diluyó la solución con agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se ajustó la capa acuosa a pH = 3,0 por ácido clorhídrico (3 N) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 100 ml) y salmuera (80 ml) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 8 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener el producto (0,85 g, 89 %) como un sólido blanco; EM (CL/EM): 260,1 [M+H]⁺.

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



35 Se agitó la mezcla de ácido 5-ciclopentenil-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (0,95 g, 4 mmol), Pd/C (10 % p/p, 0,2 g) en 30 ml de etanol en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad para obtener el producto (0,76 g, 79 %) como un sólido blanco. Se usó directamente el producto para la siguiente etapa; EM (CL/EM): 262,1 [M+H]⁺.

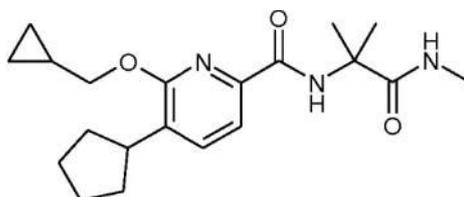
40 c) (5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1,1-dióxido-tiomorfolina (CAN 39093-93-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 379,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

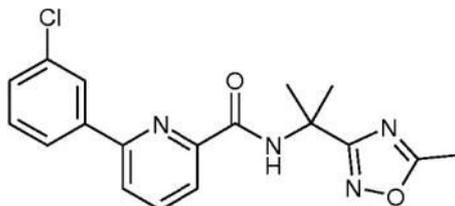
(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (CL/EM): 360,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

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

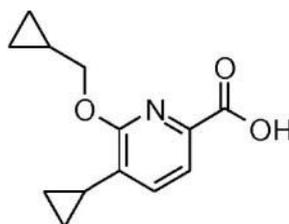


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (ejemplo 33 d, CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (CL/EM): 357,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

piperidin-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

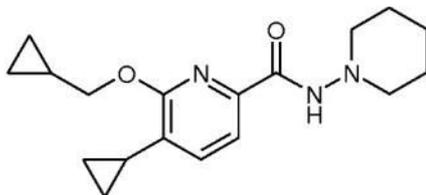
a) ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se calentó una mezcla de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1,5 g, 5,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9, 0,57 g, 7 mmol), diacetato de paladio (CAN 3375-31-3, 62 mg, 0,28 mmol), triciclohexilfosfina (CAN 2622-14-2, 154 mg, 0,1 mmol) y fosfato de potasio (4,1 g, 19 mmol) en tolueno/agua (20/1 v/v, 30 ml) hasta 100 °C durante la noche. Después de que se evaporara la mezcla hasta sequedad, se disolvió en 30 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y se desechó la capa orgánica. Se ajustó la capa acuosa a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se lavó esta capa orgánica con agua

(30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (0,96 g, 75 %) como un sólido blanco; EM (CL/EM): 234,1 [M+H]⁺.

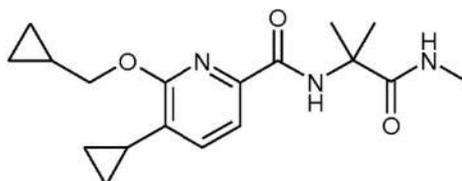
5 b) piperidin-1-ilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM): 316,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

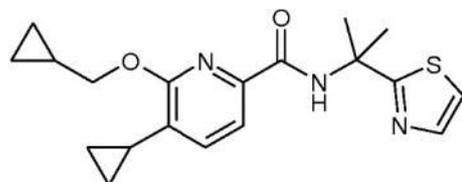
15 **(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (CL/EM): 332,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

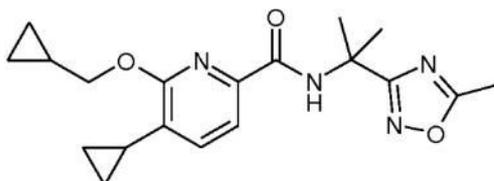
25 **(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 358,1 [M+H]⁺.

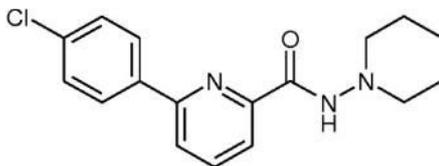
Ejemplo 45

35 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

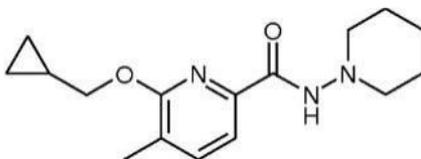


40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (CL/EM): 357,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

piperidin-1-ilamida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

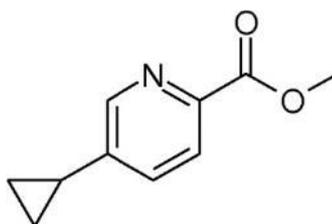
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 135432-77-8) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 316,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 47**piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico**

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e 290,2 [M+H]⁺.

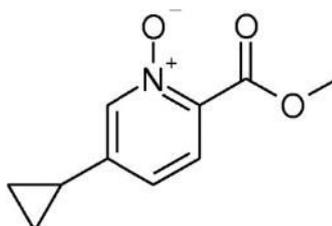
Ejemplo 48**[6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona**

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



25 Se añadió éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 29682-15-3, 2,16 g, 0,01 mol), ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9, 0,9 g, 0,01 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAN 52409-22-0, 0,2 g), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (CAN 161265-03-8, 0,3 g) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 3,3 g, 0,01 mol) en 1,4-dioxano (40 ml). Se agitó la mezcla durante 12 h a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se filtró la mezcla y se concentró. Se vertió el residuo en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por una cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para dar el producto (0,8 g, 45 %); EM (IE): m/e 178,1 [M+H]⁺.

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

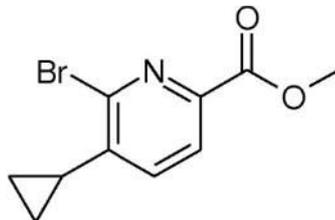


40 Se añadió éster metílico del ácido 5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 5 mmol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 1,2 g, 7 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se agitó la mezcla durante 6 horas a 60 °C. Posteriormente se concentró la

mezcla hasta el producto bruto. Se purificó el producto bruto por una cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, eluyendo con acetato de etilo) para dar el producto (0,3 g, 34 %); EM (IE): m/e 194,1 [M+H]⁺.

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

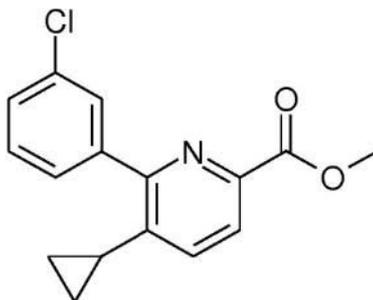
5



Se añadió éster metílico del ácido 5-ciclopropil-1-oxi-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 2 mmol) en oxibromuro de fósforo (CAN 7789-59-5, 5 g, 17 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 80 °C. Posteriormente, se vertió la solución de reacción en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por una cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, 20 %, acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto (0,1 g, 25 %); EM: (IE) m/e 256,0 [M+H]⁺.

10

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

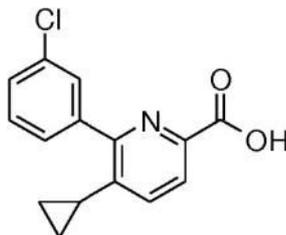


Se añadió éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (0,1 g, 0,4 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,08 g, 0,5 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 50 mg) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 0,2 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 12 h a 110 °C. Posteriormente, se concentró la mezcla para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por una cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 5 g, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para dar el producto (80 mg, 71 %); EM: (IE) m/e 288,1 [M+H]⁺.

20

25

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

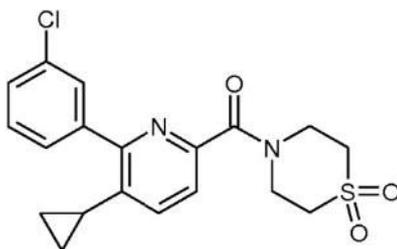


30

Se añadió éster metílico del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (80 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de sodio (CAN 1310-73-2, 30 mg,) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (60 mg, 78 %); EM (IE): m/e 274,1 [M+H]⁺.

35

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

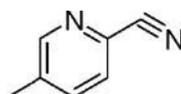


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico y 1,1-dióxido-tiomorfolina (CAN 39093-93-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): m/e 391,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

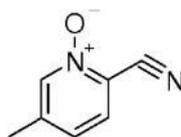
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico

a) 5-metil-piridin-2-carbonitrilo



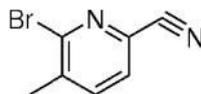
Se disolvieron 2-fluoro-5-metilpiridina (CAN 2369-19-9, 50 g, 90 mmol) y cianuro de sodio (CAN 143-33-9, 70 g, 1,43 mol) en DMSO (200 ml), se agitó la mezcla durante 3 días a 150 °C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua helada (200 ml) y se obtuvo el producto como un sólido rojo (26,5 g, 50 %) por filtración y secado; EM (IE): m/e 119,1 [M+H]⁺.

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



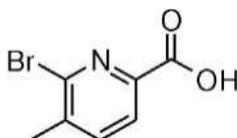
Se añadió peróxido de hidrógeno (CAN 7722-84-1, 30 %, 30 ml) a una solución de 5-metil-piridin-2-carbonitrilo (3,0 g, 25 mmol) en ácido acético (30 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Se retiró el disolvente por presión reducida para dar el producto bruto (3,0 g, 88 %); EM (IE): m/e 135,1[M+H]⁺.

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



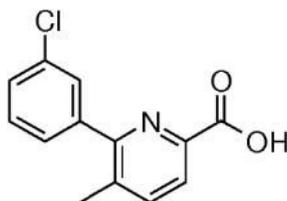
Se mezclaron juntos 5-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo (ejemplo 36 b, 1,5 g, 11 mmol) y oxitribromuro de fósforo (CAN 7789-59-5, 10 g). Se agitó la mezcla durante 1 h a 100 °C. Se añadió agua helada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto (1,0 g, 41,6 %); EM (IE): m/e 197,0 [M+H]⁺.

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



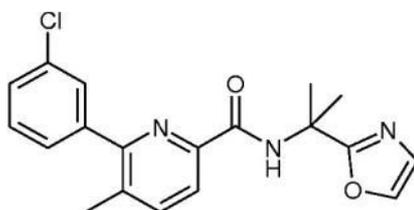
Se añadió 6-bromo-5-metil-piridin-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,0 mmol) a una solución de hidróxido de sodio (0,3 g, 7 mmol) en agua (20 ml), se agitó la mezcla a 120 °C durante la noche. Posteriormente, se ajustó la mezcla a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (0,7 g, 63,8 %); EM (IE): m/e 216,0 [M+H]⁺.

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



Se añadió ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,61 g, 3,9 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 53 mg, 0,065 mmol) y carbonato de potasio (CAN 584-08-7, 0,54 g, 3,9 mmol) a una solución de ácido 6-bromo-5-metil-piridin-2-carboxílico (0,7 g, 3,2 mmol) en agua (30 ml). Se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. Se ajustó la mezcla de reacción a pH = 3 y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto (0,55 g, 56,9 %); EM (IE): m/e 248,1 [M+H]⁺.

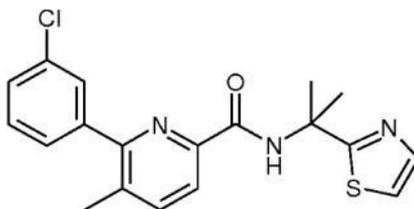
f) (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE):356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

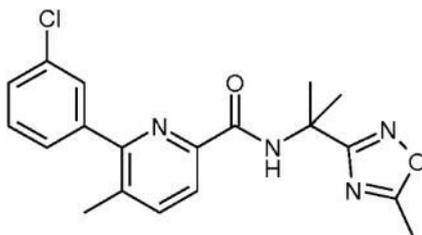
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): 372,0 [M+H]⁺.

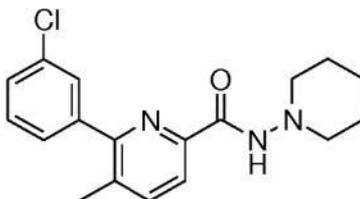
Ejemplo 51

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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): 371,1 [M+H]⁺.

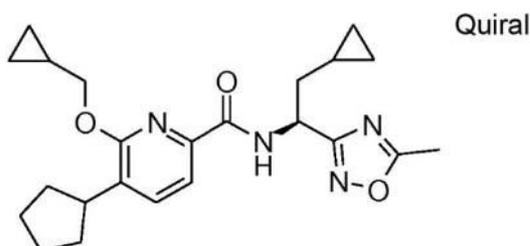
Ejemplo 52

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

- 5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): 330,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

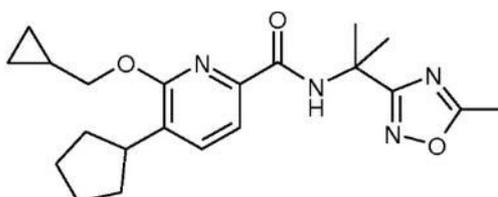
- 10 **[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



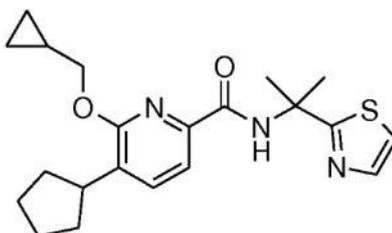
- 15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (CL/EM): 411,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

- 20 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



- 25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0, ejemplo 33 d) como materiales de partida, EM (CL/EM): 385,2 [M+H]⁺.

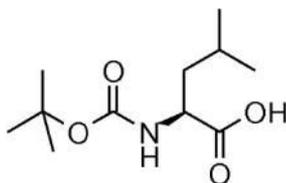
Ejemplo 55**(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

- 35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 386,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

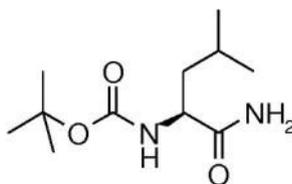
((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

- 5 a) ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico



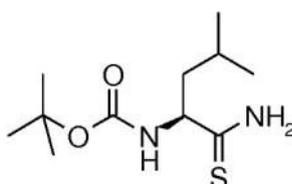
10 A una mezcla de L-leucina (CAN: 61-90-5, 8 g, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 8,5 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (17,5 g, 80 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH = 2~3 y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto (6,75 g, 48 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 232,2 [M+H]⁺.

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



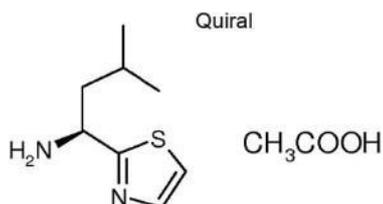
20 Se agitó una mezcla de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (1,8 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (CAN:24424-99-5, 12 mmol) y piridina (3 ml) en CH₃CN (50 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió gota a gota solución de hidróxido de amonio (25 %-28 % NH₃, 15 ml) durante 30 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche. Durante la retirada de los disolventes, el producto precipitó, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto objetivo como un sólido blanco (1,55 g, 86 %). EM (IE): m/e = 253,2 [M+Na]⁺.

- 25 c) éster *terc*-butílico del ácido ((S)-3-metil-1-tiocarbamoil-butil)-carbámico



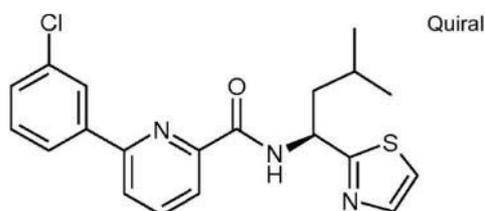
30 Se agitó una mezcla de (S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,8 g, 8 mmol) y reactivo de Lawesson (1,58 g, 4 mmol) en tolueno (20 ml) a 90 °C durante 2,5 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g, acetato de etilo/MeOH, 20/1) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 72 %) como un sólido amarillo; EM: m/e 269,2 [M+H]⁺.

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



40 Se agitó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido ((S)-3-metil-1-tiocarbamoil-butil)-carbámico (1,38 g, 6 mmol), 2-bromo-1,1-dimetoxietano (CAN:7252-83-7, 1,14 g, 7 mmol) y ácido p-toluensulfónico (50 mg) en ácido acético (20 ml) a 120 °C durante 4. Después de la evaporación de los disolventes, se diluyó el residuo con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se liofilizó para dar un sólido marrón (0,6 g, 63 %); EM: m/e 171,1 [M+H]⁺.

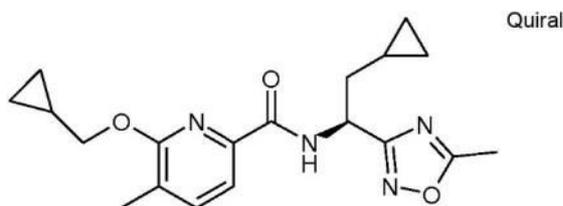
e) ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y (S)- α -(2-metilpropil)-2-tiazolmetanamina como materiales de partida, EM (CL/EM): 386,1 [M+H]⁺.

10 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

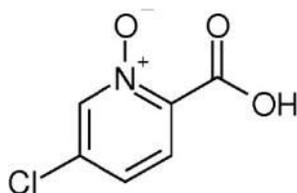


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (IE): m/e 357,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 58

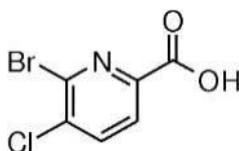
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

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



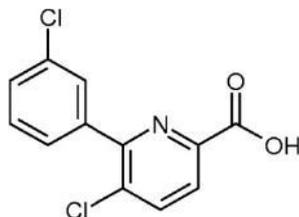
30 Se agitó una mezcla de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN 86873-60-1, 6,3 g, 0,04 mol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 20,7 g, 0,12 mol) en cloruro de metileno (200 ml) durante la noche a 40 °C. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 200 g, éter de petróleo/acetato de etilo 4/1 primero, a continuación metanol/acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título (6,5 g, 94 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 174,0 [M+H]⁺.

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



40 Se añadió ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico (3,5 g, 20 mmol) en oxitribromuro de fósforo (CAN 7789-59-5, 30 g) a 80 °C, se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,12 g, 23 %) como un sólido gris; EM (IE): m/e 236,0 [M+H]⁺.

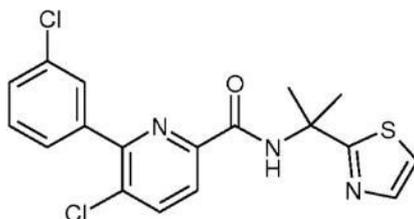
c) ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



5 En atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido 6-bromo-5-cloro-piridin-2-carboxílico (0,38 g, 1,6 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,33 g, 2,1 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 30 mg) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 1,6 g, 4,8 mmol) en DMF (30 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 12 g, éter de petróleo/acetato de etilo 4/1 primero, a
10 continuación metanol/cloruro de metileno 1/10) para dar el compuesto del título (0,14 g, 32 %) como un sólido marrón; EM (IE): m/e = 268,0 [M+H]⁺.

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

15

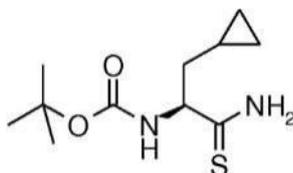


20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (CL/EM): 392,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

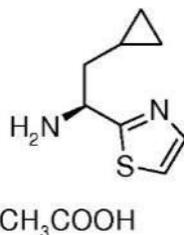
25 **((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico**

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



30 Se agitó una mezcla de (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 38 a, 6,7 g, 29 mmol) y reactivo de Lawesson (CAN 19172-47-5, 6,06 g, 15 mmol) en tolueno (60 ml) a 90 °C durante 2,5 h. Después de la retirada del disolvente a vacío, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g, eluyendo con metanol al 5 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (5,1 g, 71 %) como un sólido amarillo; EM: m/e = 267,1 [M+Na]⁺
35

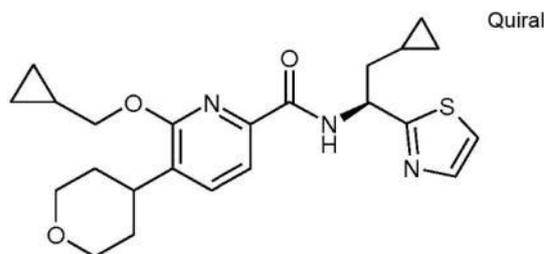
b) acetato de (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina



40

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56 d, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo partiendo de (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-tioxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,75 g, 31 %); EM: m/e = 169,1 [M+H]⁺.

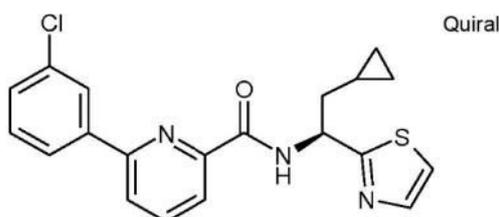
- 5 c) ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina como materiales de partida, EM (CL/EM): 428,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

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

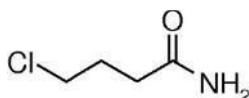


20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM): 384,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

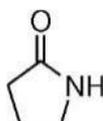
- 25 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

a) 4-clorobutanamida



30 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-clorobutanoilo (CAN 4635-59-0, 20 g, 140 mmol) en THF (100 ml) a hidróxido de amonio (100 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (6 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para dar el producto bruto. Se usó el producto bruto directamente para la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (d⁶-DMSO): 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 = 7Hz, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H).

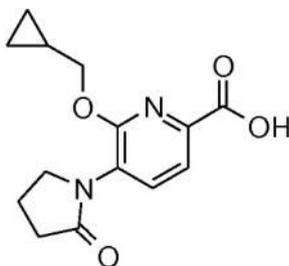
40 b) pirrolidin-2-ona



45 Se agitó una solución de 4-clorobutanamida (4,4 g, 36 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (CAS 865-47-4, 8,1 g, 72 mmol) en THF (50 ml) durante 36 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta del filtro con acetato de etilo. Se concentraron los filtrados combinados hasta sequedad para dar el producto bruto. Se

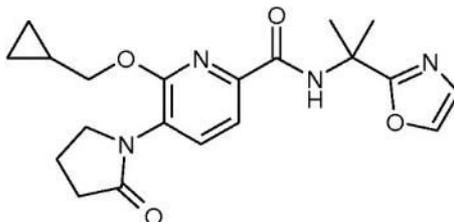
purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (2,7 g) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (d^6 -DMSO): δ 6,64 (s, 1H) 3,38 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H).

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



10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron pirrolidin-2-ona (375 mg, 4,4 mmol), dimetilbisdifenil-fosfinoxanteno (CAS 161265-03-8, 127 mg, 2,4 mmol), tris(dibencilidena)paladio (CAS 51364-51-3, 67 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 g, 6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a una solución de ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1 g, 4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 110 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH = 2 con solución acuosa de clorhidrato (1 N), se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (600 mg) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 277,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

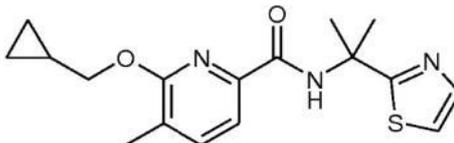
20 c) (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 358,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62

30 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico

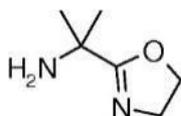


35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 332,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63

40 [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



5 Se cargó una mezcla de 2-(oxazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de bencilo (ejemplo 8 d, 0,63 g) y paladio sobre carbono (10 % p/p, 0,06 g) en etanol (20 ml) con balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF mostró que se finalizó la reacción; se filtró y se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (0,1 g, 33 %); EM (IE): 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

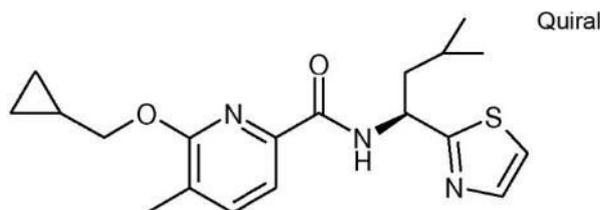


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14 a) y 1-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-metil-etilamina como materiales de partida, EM(IE): m/e = 373,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 64

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

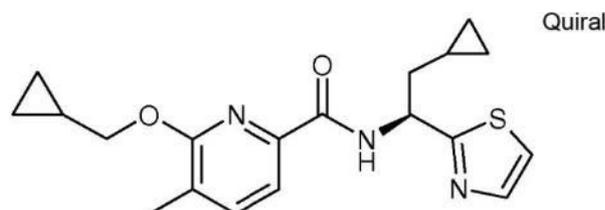


20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y (S)-α-(2-metilpropil)-2-tiazolmetanamina (ejemplo 56 d) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 360,2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 65

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

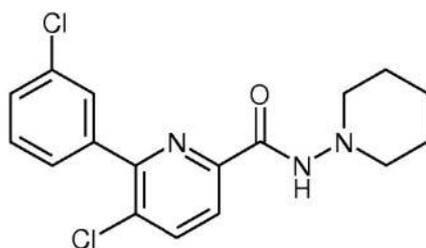


30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM): 358,2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 66

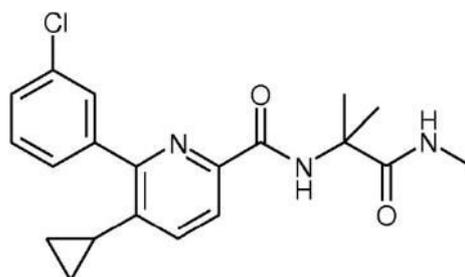
piperidin-1-ilamida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM): 350,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

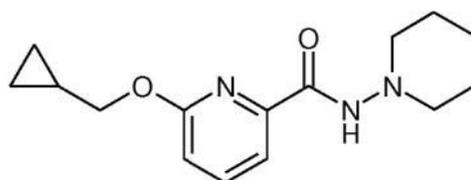
(1-metil-1-metilcarbamoyl-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (IE) m/e: 372,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

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

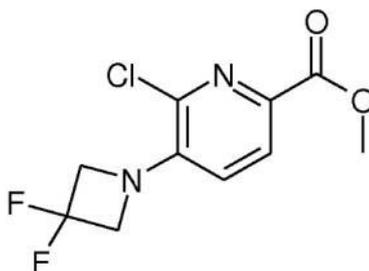


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (CAN 1248077-05-5) y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (CL/EM): 276,1 (M+H).

Ejemplo 69

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

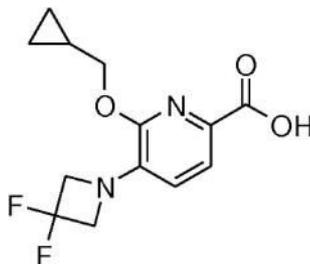
a) éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico

(ejemplo 9 c, 2 g, 8 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7, 1 g, 8 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio (CAN 51364-51-3, 0,16 g, 0,16 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (CAN 76189-55-4, 0,19 g, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol) en tolueno (50 ml) a 110 °C durante la noche. Después de su concentración, se repartió el residuo entre agua (50 ml) y acetato de etilo (40 ml), se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto objetivo (0,44 g, 21 %) como un sólido amarillo claro; EM (IE): m/e = 263,0 [M+H]⁺.

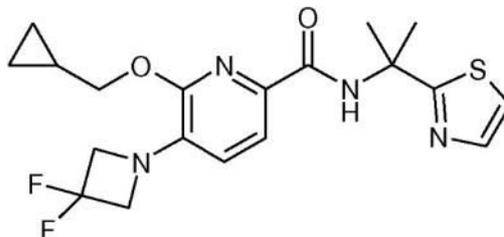
10 b) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se añadió hidruro de sodio (0,29 g, 8,4 mmol) en porciones a una solución de ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 0,36 g, 5 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico (0,44 g, 1,68 mmol) a la mezcla y se agitó la solución resultante a 110 °C durante la noche. Después de su concentración, se añadió agua (20 ml) al residuo y se acidificó la solución con una solución acuosa de clorhidrato (6 N), a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por prep-CCF (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto objetivo (0,07 g, 14 %); EM (IE): m/e = 285,1 [M+H]⁺.

20

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



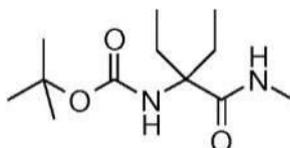
25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-2-carboxílico y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 409,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 70

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

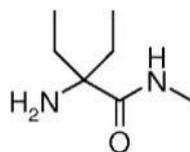
35 a) 3-(metilcarbamoyl)pentan-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



40 Se agitó una mezcla de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico (ejemplo 23 a, 400 mg 2 mmol), HBTU (CAN 94790-37-1, 1,3 g, 3 mmol), Et₃N (0,7 g, 7 mmol) en DMF (10 ml) durante 30 min, a continuación se añadió clorhidrato de metanamina (CAN 593-51-1, 260 mg, 6 mmol) en la mezcla y se agitó la solución durante la noche. Después de eso, se diluyó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó la capa orgánica combinada con agua (3 x 50 ml) y salmuera (60 ml), a continuación se evaporó hasta sequedad. Se usó el producto bruto (0,18 g, 45 %) obtenido como un sólido amarillo claro para la siguiente etapa directamente.

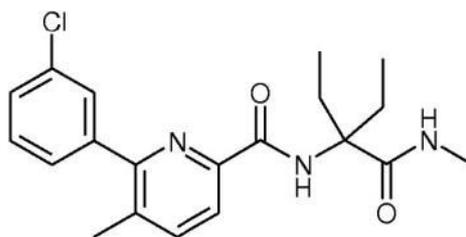
45

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



5 Se agitó una mezcla de 3-(metilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamoato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,74 mmol) en 10 ml de clorhidrato saturado en acetato de etilo durante 60 min a temperatura ambiente. A continuación se evaporó la solución hasta sequedad para obtener el producto (80 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro; EM (CL/EM): 145,2 [M+H]⁺.

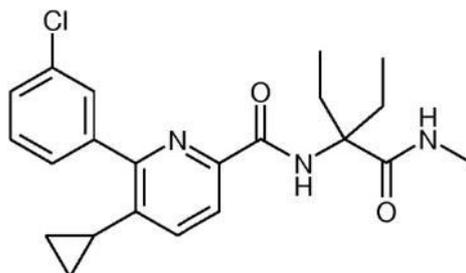
10 c) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 49 e) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida como materiales de partida, EM (CL/EM): 374,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

20 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico

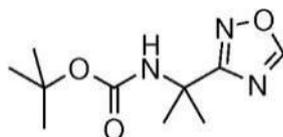


25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 400,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

30 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico

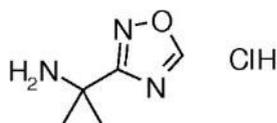
a) 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamoato de *tert*-butilo



35 A una solución de (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-2-metilpropan-2-ilcarbamoato de *tert*-butilo (ejemplo 33 b, 2 g, 9,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió trietoximetano (CAN 122-51-0, 4,8 ml) y ácido trifluoroacético (CAN 76-05-1, 0,1 ml). Se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a metanol (10 ml) y agua (10 ml). Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 60 g, eluyendo con acetato de etilo del 30 % al 50 % en éter de petróleo)

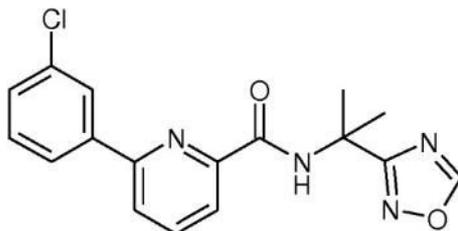
40 para dar el producto objetivo (0,668 g, 32 %) EM (IE): m/e = 250,1 [M+H]⁺.

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



5 Se disolvió 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,668 g, 2,9 mmol) en acetato de etilo saturado con clorhidrato (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se concentró para dar el producto (0,45 g, 94 %); EM (IE): m/e = 128,2 [M+H]⁺.

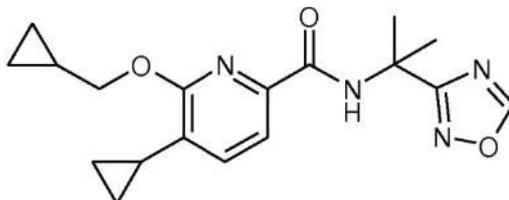
c) (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etilamina (CAN 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 343,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 73**

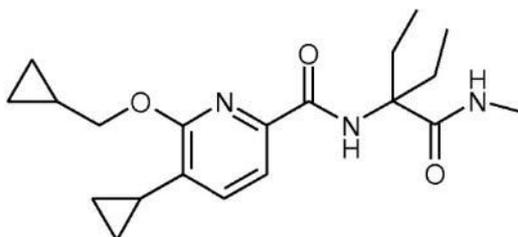
(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 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).

25 **Ejemplo 74**

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

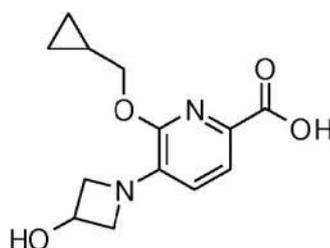


30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (CL/EM): 360,2 (M+H).

35 **Ejemplo 75**

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

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



5 A una mezcla de azetidín-3-ol (CAN 45347-82-8, 200 mg, 3 mmol), (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAS 98327-87-8, 114 mg, 0,185 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAS 51364-51-3, 85 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 mg, 5,55 mmol) en tolueno (8 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 500 mg, 1,85 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 110 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N, se recogió el precipitado resultante por filtración, se liofilizó el sólido. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (180 mg) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 265,2 [M+H]⁺.

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

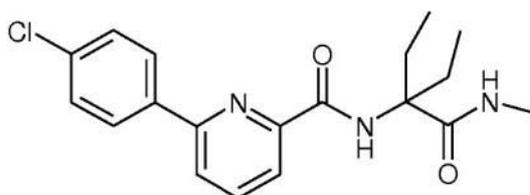


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 389,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 76

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



25

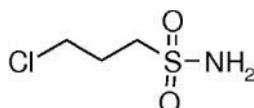
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 135432-77-8) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 77

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

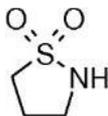
35 a) 3-cloropropano-1-sulfonamida



40 Se burbujeó gas amoníaco a través de una solución agitada de cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (CAN 1633-82-5, 10 g, 56 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) durante 30 min a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se retiró el precipitado de cloruro de amonio por filtración. Se retiró el disolvente a presión reducida, se purificó el sólido por recristalización a partir de cloruro de metileno para dar el compuesto del título

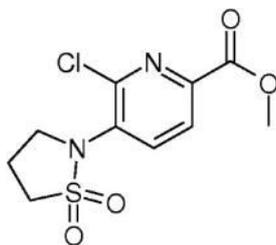
(7,9 g, 0,05 mol, 88,7 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 6,88 (s, 2H), 3,75 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H).

b) 1,1-dióxido de isotiazolidina



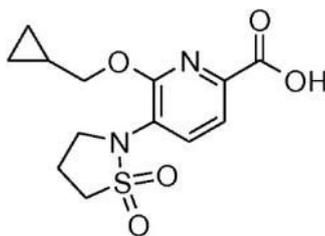
Se añadió sodio (1,6 g, 70 mmol) en porciones a etanol (50 ml) a temperatura ambiente. Después de la disolución completa del sodio, se añadió 3-cloropropano-1-sulfonamida (7,9 g, 50 mmol) a la solución anterior. Se hizo reaccionar la mezcla de reacción durante 2 h a 90 °C. Después de que se enfriara la mezcla de reacción, se retiró el precipitado por filtración, se retiró el disolvente a presión reducida, se disolvió el producto en acetato de etilo, se retiró el precipitado por filtración y se retiró el disolvente a presión reducida. Se usó el compuesto del título bruto (3,2 g, aceite amarillo) para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 6,70 (s, 1H), 3,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H).

c) éster metílico del ácido 6-cloro-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-carboxílico



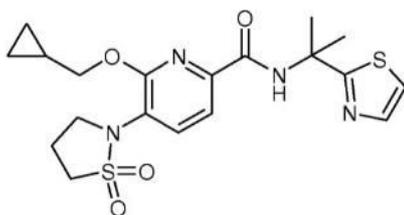
En una atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 1 g, 4 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (730 mg, 06 mmol), yoduro de cobre(I) (150 mg, 0,8 mmol), 1,3-di(piridin-2-il)propano-1,3-diona (CAN 10198-89-7, 180 mg, 0,8 mmol) y carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmol) en DMF (20 ml) durante 24 h a 110 °C. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,048 g, 1,6 mmol, 41,4 %) como un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 291,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-carboxílico



Se añadió hidruro de sodio (0,029 g, 0,86 mmol) en porciones a una solución de ciclopropanometanol (CAN 2516-33-8, 20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió éster metílico del ácido 6-cloro-5-(1,1-dioxido-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-carboxílico (0,050 g, 0,17 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100 °C durante la noche, se desactivó con agua y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,08 mmol, 46 %) como un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 313,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-piridin-2-carboxílico y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 437,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 78

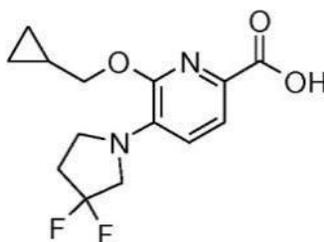
(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

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



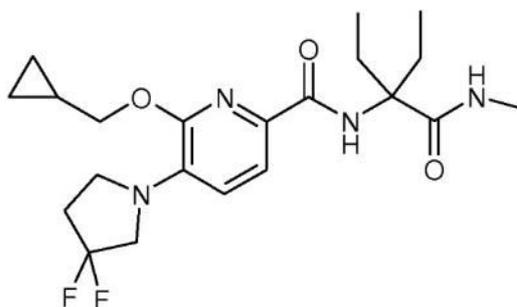
En atmósfera de nitrógeno, se agitó una suspensión de éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 1,5 g, 6 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (CAN 163457-23-6, 0,64 g, 6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAN 51364-51-3, 120 mg, 0,12 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAN 76189-55-4, 150 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol) en tolueno (30 ml) a 110 °C durante la noche. Después de su concentración, se repartió el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 15 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto objetivo (0,5 g, 30 %) como un sólido amarillo claro; EM (IE): $m/e = 277,0 [M+H]^+$.

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



Se añadió hidruro de sodio (0,27 g, 8 mmol) en porciones a ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (0,45 g, 1,6 mmol) a la mezcla y se agitó la solución resultante en un tubo cerrado a 110 °C durante la noche. Después de su concentración a presión reducida, se añadió agua (15 ml) al residuo y se acidificó la solución con ácido clorhídrico (6 N). Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto objetivo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): $m/e = 299,1 [M+H]^+$.

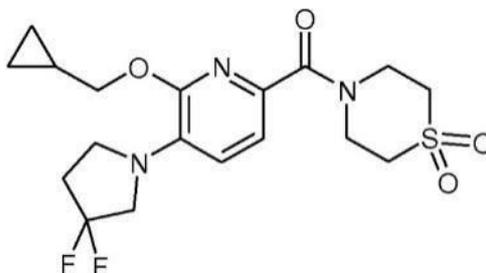
c) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 425,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

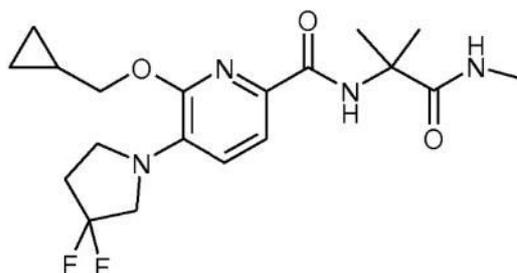
10 **[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona**



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y 1,1-dióxido-tiomorfolina (CAN 39093-93-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 416,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

20 **(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico**

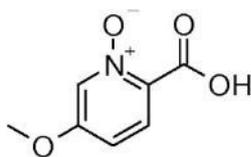


25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y 2-amino-N,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 397,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

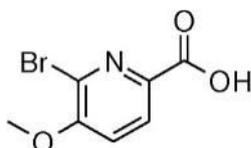
30 **(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico**

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



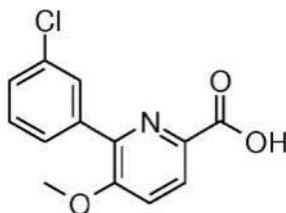
5 Se agitó una mezcla de ácido 5-metoxi-piridin-2-carboxílico (CAN 29082-92-6, 3 g, 20 mmol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 8 g, 47 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) durante 12 horas a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título (1,2 g, 36 %); EM (IE): m/e = 170,2 [M+H]⁺.

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



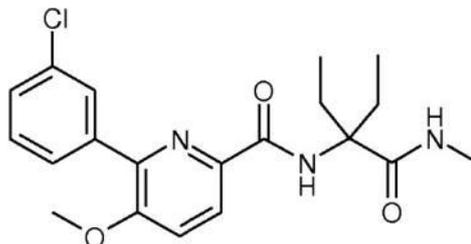
15 Se añadió ácido 5-metoxi-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,2 g, 7 mmol) a oxibromuro de fósforo (CAN 7789-59-5, 10 g) a 80 °C y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 60 g, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título (1 g, 61 %); EM (IE): m/e = 232,0 [M+H]⁺.

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



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

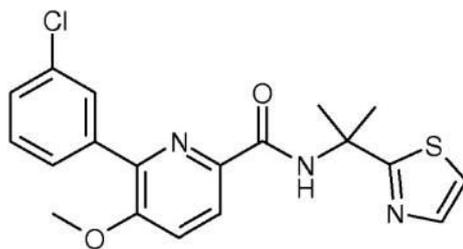
30 d) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 390,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

40 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



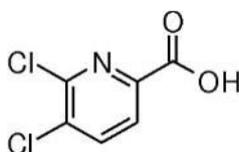
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico y (ejemplo 81 c) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

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

10

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



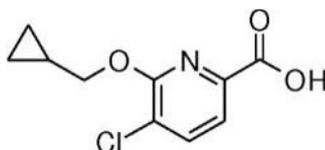
15

20

Se calentó una mezcla de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (CAN 86873-60-1, 9,8 g, 62 mmol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 21,5 g, 0,124 mol) en cloruro de metileno (100 ml) a reflujo durante 48 h. Se desactivó la mezcla de reacción con solución saturada de sulfito de sodio (70 ml), se filtró y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener un aceite incoloro (3,3 g, 30 %). Se añadió el aceite incoloro, ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,2 g, 7 mmol) en POCl₃ (10 g) a 0 °C y se calentó la mezcla hasta 95 °C durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 15 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), se lavó la capa orgánica combinada con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), a continuación se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto del título (1 g, 75 %) como un sólido amarillo, EM (IE): m/e = 191,9 [M+H]⁺.

25

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

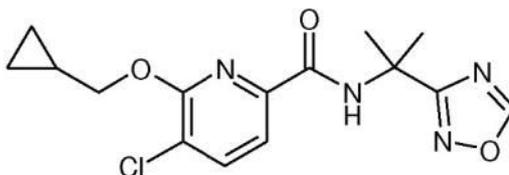


30

35

Se añadió hidruro de sodio (CAN 7646-69-7, 60 % p/p, 1,05 g, 26 mmol) a ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 7,5 g) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió ácido 5,6-dicloro-piridin-2-carboxílico (1 g, 5 mmol) y se calentó la mezcla hasta 95 °C durante 3 h. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 3,0 por ácido clorhídrico (3 N). Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 40 ml) y se evaporó hasta sequedad para dar el producto bruto (0,35 g, 25 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, EM (IE): m/e = 228,1 [M+H]⁺.

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

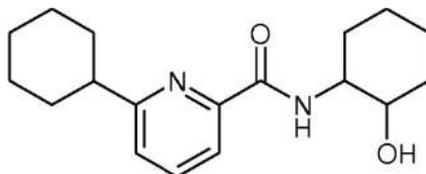


40

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-iletamina (CAN 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (CL/EM): m/e = 337,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 84**(2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico**

5

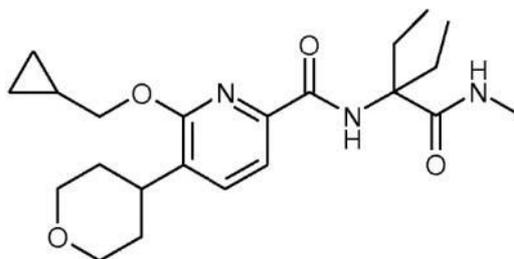


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y 2-aminociclohexanol (CAN 6850-38-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 303,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 85**(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico**

15

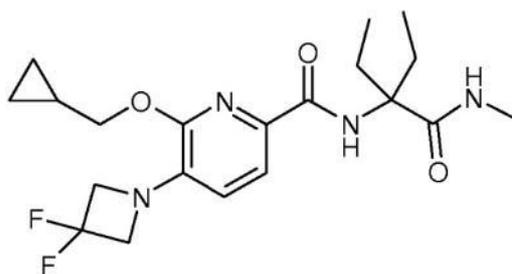


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 404,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 86**(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

25



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 411,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 87**(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

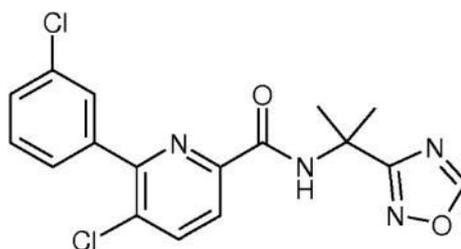
35



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2-amino-*N*,2-dimetil-propanamida (CAN 106914-07-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 383,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

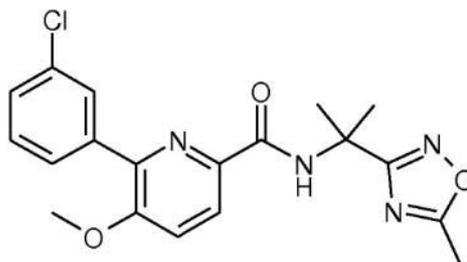
10 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-iletilamina (CAN 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 377,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

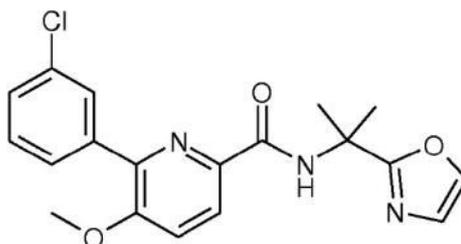
20 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 81 c) y α,α ,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 387,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

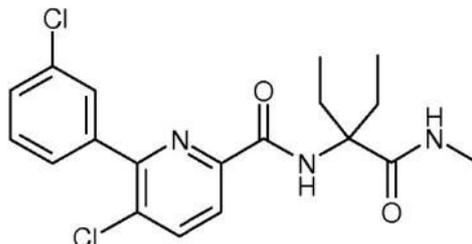
30 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 81 c) y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 372,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 91**(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

5

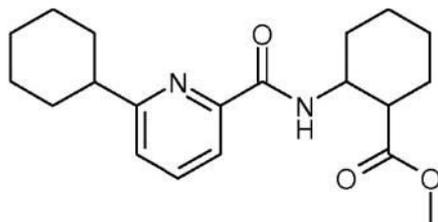


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 394,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 92**éster metílico del ácido 2-[(6-ciclohexil-piridin-2-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico**

15



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y 2-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (CAN 40015-88-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 345,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 93**(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico**

25



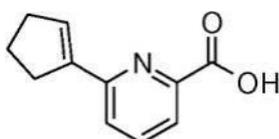
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 f) y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 386,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 94**piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico**

35

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

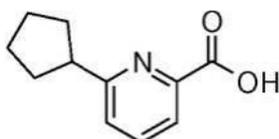


Se calentó una mezcla de ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 21190-87-4, 0,375 g, 1,86 mmol), 2-

40

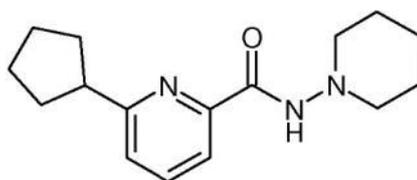
5 ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAN 287944-10-9, 0,3 g, 1,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (CAN 95464-05-4, 0,06 g, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (0,642 g, 4,7 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) hasta 100 °C durante la noche. Después de la filtración, se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 15 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,08 g, 23 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 190,1 [M+H]⁺.

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



10 Se cargó una mezcla de ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (0,08 g, 0,42 mmol) y paladio sobre carbono (10 % p/p, 0,04 g, 0,3 mmol) en etanol (10 ml) con un balón de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado para obtener el producto bruto como un sólido blanco (0,08 g, 99 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 192,2 [M+H]⁺.

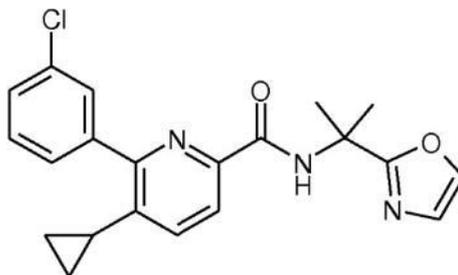
15 c) piperidin-1-ilamida del ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopentil-piridin-2-carboxílico y 1-piperidinamina (CAN 2213-43-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 274,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

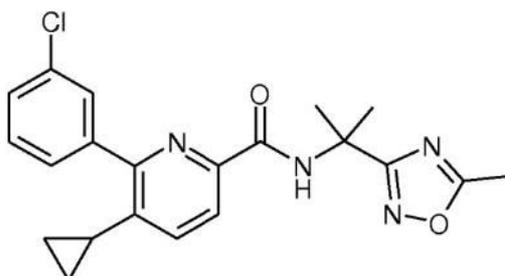
25 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y α,α-dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 382,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

35 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-

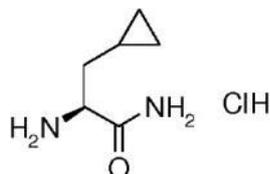
2-carboxílico (ejemplo 48 e) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 397,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

5

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

a) clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanamida

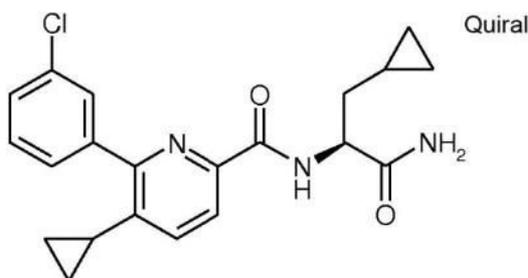


10

Se disolvió ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 1,2 g, 5 mmol) en acetato de etilo saturado con clorhidrato (30 ml) y se agitó durante 30 min. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título; EM (IE): m/e = 129,1 [M+H]⁺.

15

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



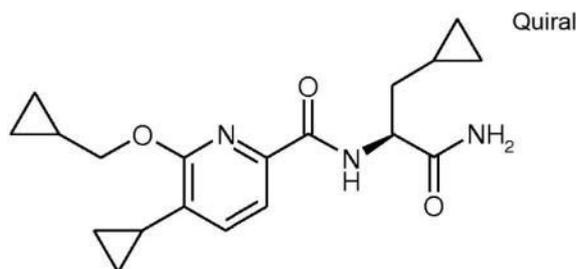
20

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropil-propanamida como materiales de partida, EM (IE): m/e = 384,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

25

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



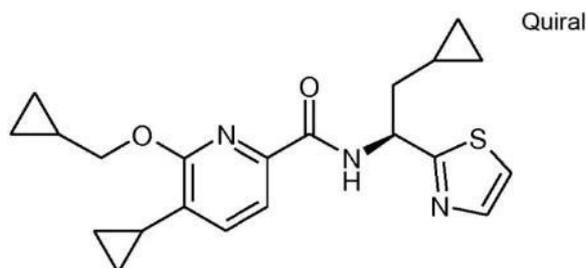
30

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propanamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (CL/EM): m/e = 344,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

35

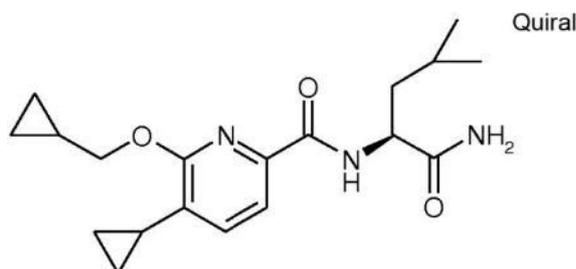
((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (CL/EM): m/e = 384,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

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

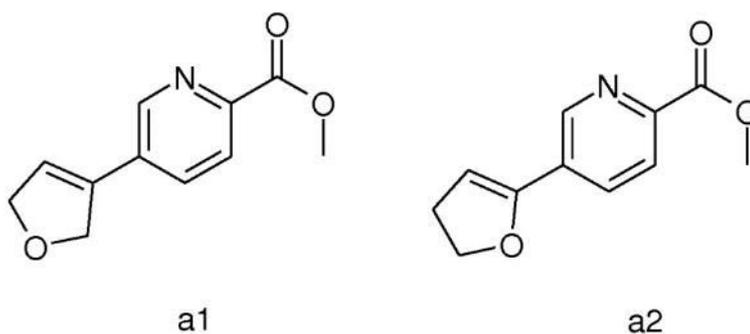


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (CL/EM): m/e = 346,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

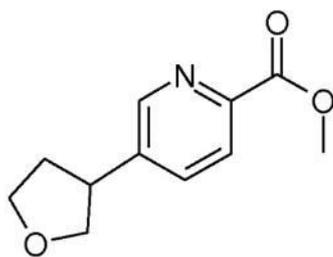
20 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico

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)

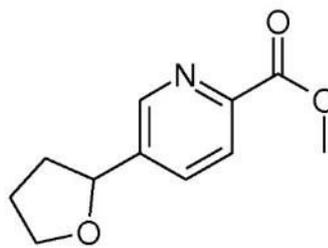


25 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 29682-15-3, 15 g, 69 mmol), 2,5-dihidrofurano (CAN 36620-92-5, 48 g, 0,69 mol), diacetato de paladio (CAN 3375-31-3, 0,8 g, 3,6 mmol), acetato de sodio (6,9 g, 84 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (CAN 13716-12-6, 10 %, 14 g, 7 mmol) en DMF (50 ml) a 120 °C en un tubo cerrado durante 2,5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 200 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar 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) (mezcla, a1/a2 = 1/0,94 a UV 254 nm, 10,8 g, 76 %) como un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

35 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)



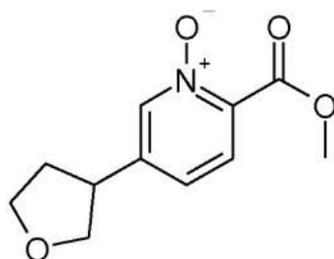
b1



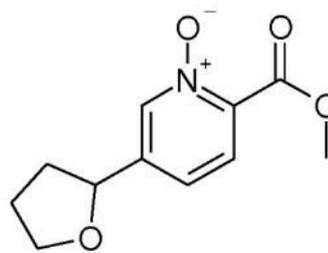
b2

A una solución de 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) (mezcla del ejemplo 101 a, 8 g, 39 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 0,8 g). Se agitó la mezcla en balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Después de su concentración, se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para dar éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla, b1/b2 = 1/0,85 a UV 254 nm, 7,8 g, 97 %) como un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

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



c1



c2

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla del ejemplo 101 b, 8 g, 39 mmol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 13,3 g, 77 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 40 °C durante la noche. Después de su concentración, se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo primero, a continuación metanol al 50 % en acetato de etilo) para dar éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla, c1/c2 = 1/0,67 a UV 254 nm, 8 g, 93 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 224,1 [M+H]⁺.

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)



d1

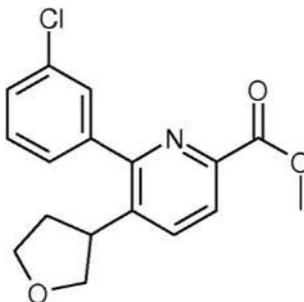


d2

Se añadió oxibromuro de fósforo (CAN 7789-59-5, 11 g, 38 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 1-oxi-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla del ejemplo 101 c, 2,86 g, 13 mmol) en cloruro de metileno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en 100 ml de metanol. Después de la retirada de los disolventes por evaporación, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó con H₂O (2 x 100 ml). Se evaporó la capa orgánica hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 40 g, éter de petróleo/acetato de etilo 3/1) para dar éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico

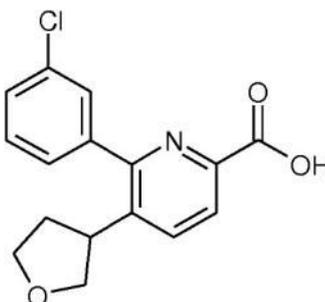
(d1) (185 g, 5 %) como un sólido amarillo, EM (IE): m/e = 286,0 y también éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2) (0,138 g, 4 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 286,0 [M+H]⁺.

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



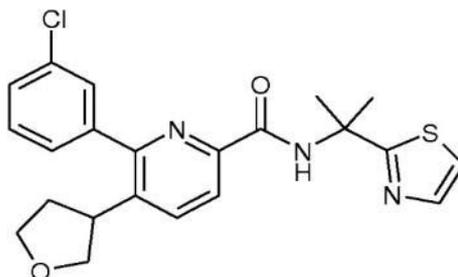
Se agitó una solución de éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (0,185 g, 0,65 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,15 g, 0,96 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 20 mg) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 0,63 g, 2 mmol) en DMF (10 ml) durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la filtración, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 73 %) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 318,1 [M+H]⁺.

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



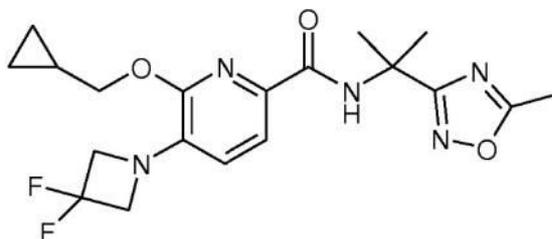
Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (0,15 g, 0,5 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (CAN 1310-66-3, 88 mg, 2,1 mmol) en THF/H₂O 1/1 (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la retirada del disolvente orgánico a presión reducida, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml) y se acidificó con HCl 1 N hasta pH=3. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentró la capa orgánica combinada a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 81 %) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 304,1 [M+H]⁺.

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

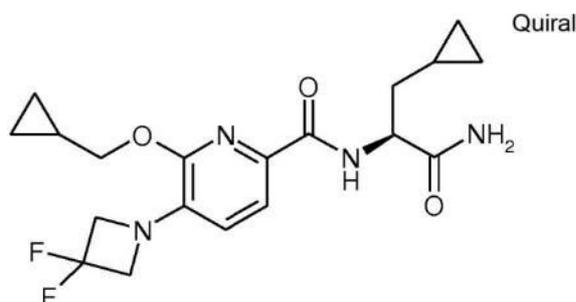


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 428,1 [M+H]⁺.

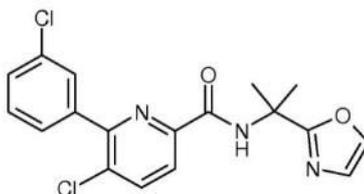
Ejemplo 102

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

5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 408,1 [M+H]^+$.

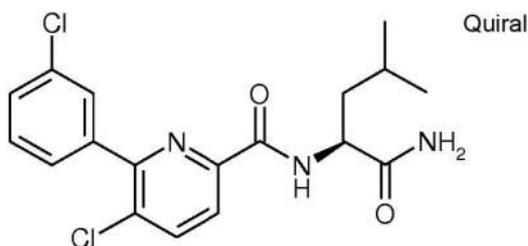
Ejemplo 103**((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 395,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 104**(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 376,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 105**((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico**

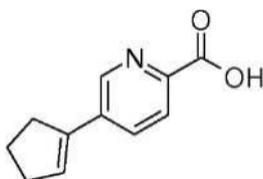


5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 58 c) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 380,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

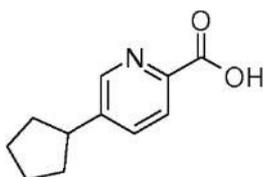
10 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico**

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



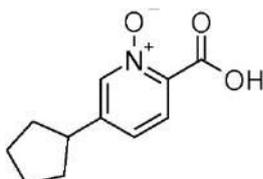
15 Se añadieron ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAN 30766-11-1, 3,4 g, 17 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 530 mg, 0,65 mmol) y CS₂CO₃ (6,3 g, 19 mmol) a una solución de 2-ciclopentenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (CAN 287944-10-9, 2,5 g, 13 mmol) en DMF (50 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla a 150 °C durante la noche y se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (1,0 g, 31 %); EM (IE): m/e = 190,1 [M+H]⁺.

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



25 Se agitó una suspensión de ácido 5-ciclopentenil-piridin-2-carboxílico (2,0 g, 11 mmol) y paladio sobre carbono (10 % p/p, 0,5 g) en metanol (20 ml) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,4 g, 72 %); EM (IE): m/e = 192,1 [M+H]⁺.

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



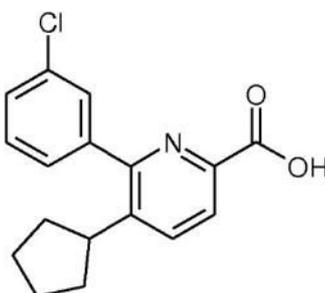
35 Se añadió *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 4,5 g, 22 mmol) a una solución de ácido 5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (1,4 g, 7,3 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido, se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 60 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 200 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,3 g, 66 %); EM (IE): m/e = 208,1 [M+H]⁺.

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



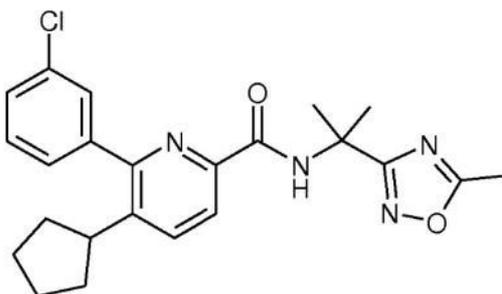
5 Se añadió ácido 5-ciclopentil-1-oxi-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 4,8 mmol) a POBr_3 (15 g) y se agitó la mezcla durante 2 h a 80 °C. Se añadió agua helada y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 30 g, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,6 g, 46 %); EM (IE): m/e = 270,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



15 Se añadieron éster metílico del ácido 6-bromo-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (0,6 g, 2,1 mmol), complejo de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 90 mg, 0,11 mmol) y carbonato de potasio (0,37 g, 2,68 mmol) a una solución de ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,42 g, 2,69 mmol) en agua (20 ml) y DMF (2 ml). Se agitó la mezcla durante 48 h a 100 °C. Se ajustó su pH a pH = 3 con ácido clorhídrico diluido. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (130 mg, 20 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

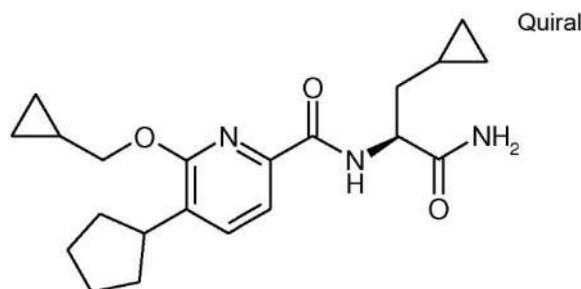
25 f) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107

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



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 372,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

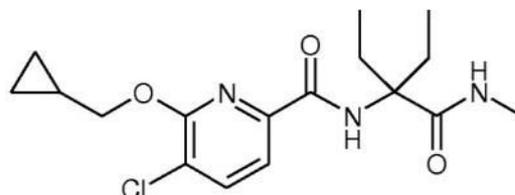
10 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 83 b) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 351,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

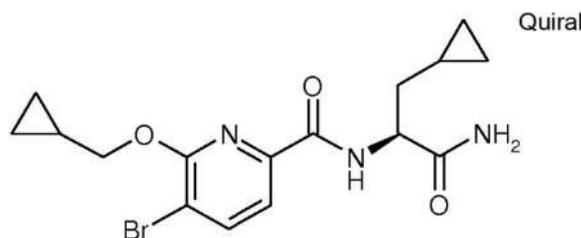
20 **(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 83 b) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 354,2 [M+H]⁺.

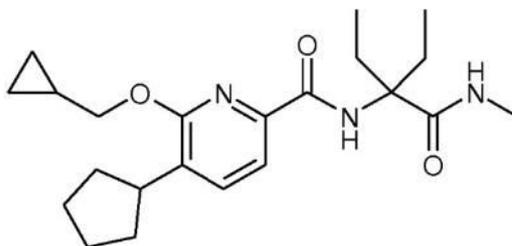
Ejemplo 110

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

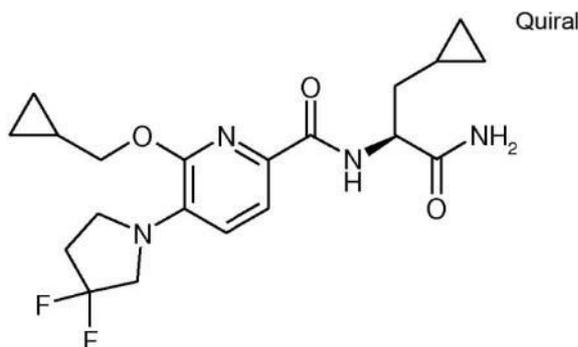


35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 382,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

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

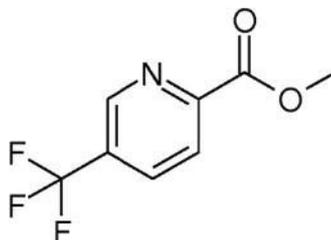
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopentil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 39 b) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 388,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 112**((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico**

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 78 b) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 409,3 [M+H]⁺.

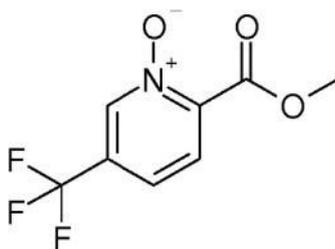
Ejemplo 113**((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico**

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



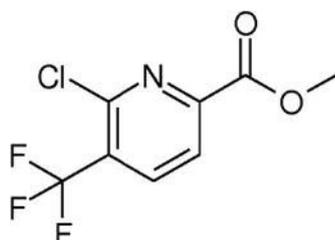
30 Se agitó una solución de ácido 5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (CAN 80194-69-0, 3 g, 15,7 mmol) y dicloruro sulfuroso (0,1 ml) en metanol (30 ml) en condiciones de reflujo durante la noche. La retirada del disolvente proporcionó el compuesto del título bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,7 g, 84 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 206,1 [M+H]⁺.

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



5 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (2,7 g, 13 mmol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 6,7 g, 39 mmol) en cloruro de metileno seco (30 ml) en condiciones de reflujo durante la noche. La retirada del disolvente a vacío y la purificación del residuo obtenido por cromatografía en columna (gel de sílice, 15 g, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título (2,2 g, 76 %) como un sólido amarillo claro; EM (IE): $m/e = 222,1 [M+H]^+$.

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



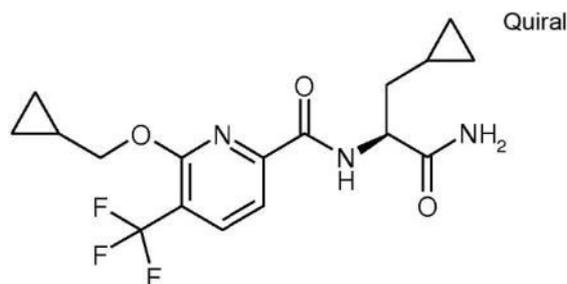
15 Se añadió éster metílico del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (2,2 g, 10 mmol) en porciones a tricloruro de fosforilo (CAN 10025-87-3, 10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante la noche. La retirada del disolvente a vacío dio un aceite marrón que se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se neutralizó con cuidado con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón claro. Se purificó el sólido por cromatografía en columna (gel de sílice, 15 g, acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para dar el compuesto objetivo (1,5 g, 63 %) como un sólido blanco; EM (IE): $m/e = 240,0 [M+H]^+$.

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



25 Se añadió hidruro de sodio (1,1 g, 31,4 mmol) en porciones a ciclopropilmetanol (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió éster metílico del ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-carboxílico (1,5 g, 6,3 mmol) y se agitó la solución resultante a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml); se acidificó la solución con ácido clorhídrico 6 N y a continuación se concentró para dar un residuo que se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto objetivo bruto. Se purificó el compuesto objetivo bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,4 g, 85 %) como un sólido blanco; EM (IE): $m/e = 262,0 [M+H]^+$.

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



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 372,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

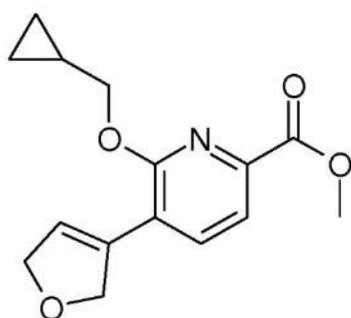
10 **((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico**

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

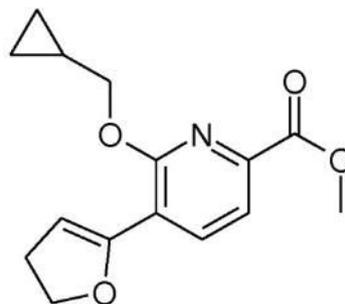


15 Se agitó una solución de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,4 g, 1,5 mmol), yodometano (CAN 16519-98-5, 0,42 g, 3 mmol), carbonato de sodio (0,16 g, 1,5 mmol) en DMF (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió agua en la solución de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 0,7 mmol, 48 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 286,0 [M+H]⁺.

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



b1



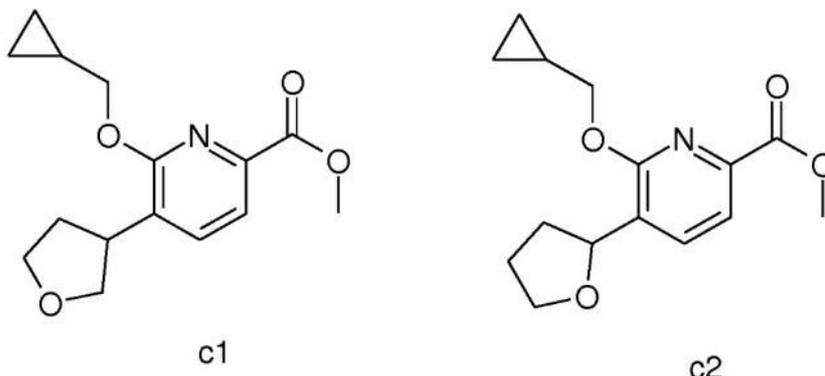
b2

30 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (0,5 g, 1,7 mmol), 2,5-dihidrofurano (CAN 1708-29-8, 1,2 g, 17 mmol), acetato de paladio(II) (CAN 3375-31-3, 0,02 g, 0,09 mmol), acetato de sodio (0,17 g, 2 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (CAN 13716-12-6, 0,037 g, 0,2 mmol) en DMF(10 ml) a 120 °C durante 2,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Se vertió agua en la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-

35

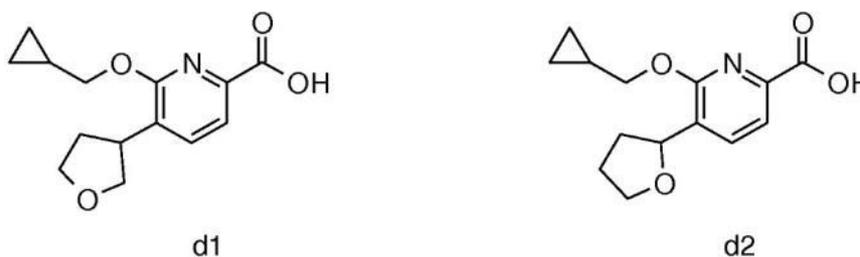
(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla b1:b2 = 3:2, 0,38 g, 1,4 mmol, 79 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 376,1 [M+H]⁺.

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



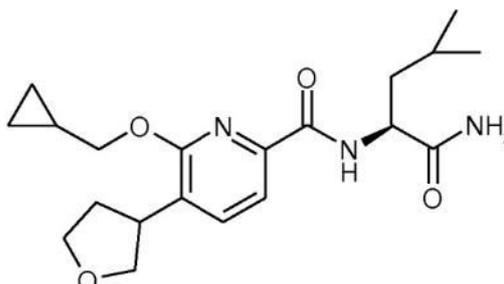
10 A una solución de éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(2,5-dihidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (b1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (b2) (mezcla del ejemplo 114 b, 0,38 g, 1,38 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió Pd/C (20 %, 0,08 g) en N₂. Se desgasificó la suspensión a vacío y se purgó con H₂ varias veces. Se agitó la mezcla en balón de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, se lavó la almohadilla con EtOH y se concentraron los filtrados combinados hasta sequedad. Se usó el producto bruto éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla, c1:c2 = 3:2, 0,36 g) para la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 278,1 [M+H]⁺, t_R = 1,71 min.

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



25 Se calentó una solución de éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (c1) y éster metílico del ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (c2) (mezcla del ejemplo 114 c, 0,35 g, 1,3 mmol) e hidróxido de sodio (55 mg, 1,4 mmol) en etanol (50 ml) hasta 90 °C durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó a vacío para dar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico (d1) y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (d2) (mezcla, d1:d2 = 3:2, 0,33 g, 1,3 mmol, 100 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 264,2 [M+H]⁺.

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



35

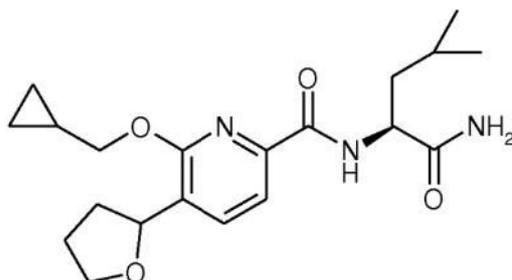
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d), y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 115

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

10



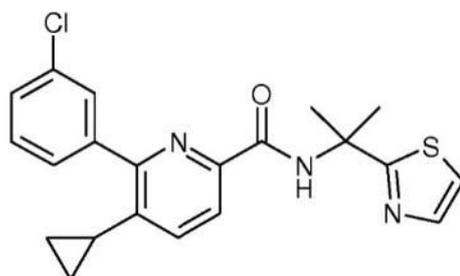
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d), y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 116

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

20



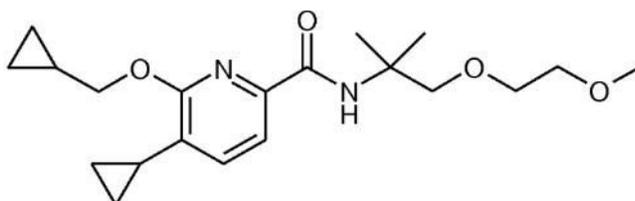
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 48 e) y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 398,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 117

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

30



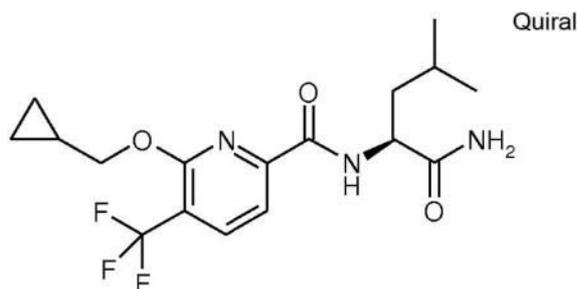
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etilamina (CAN 947723-29-7) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 363,2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 118

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

40



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 374,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

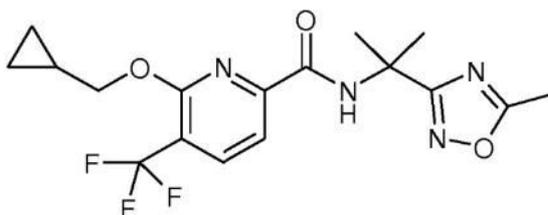
10 **(1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico**



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y 1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-iletilamina (CAN 1153757-41-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 371,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

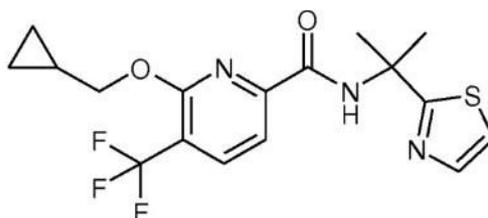
20 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 385,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

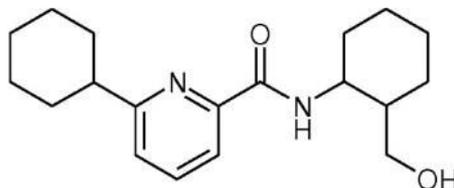
30 **(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico**



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 122**(2-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico**

5

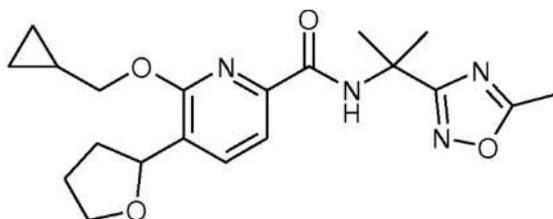


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclohexil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 7 b) y 2-amino-ciclohexanometanol (CAN 89854-92-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 317,2 [M+H]⁺.

10

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**

15

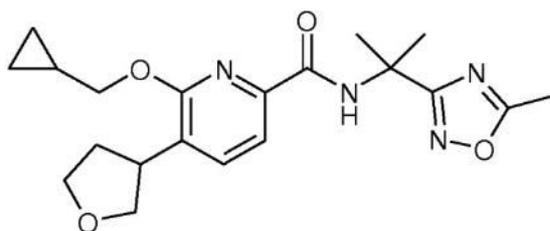


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina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

20

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**

25



30

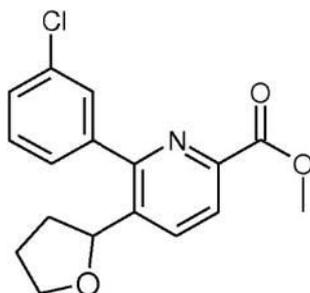
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d), y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina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

35

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**

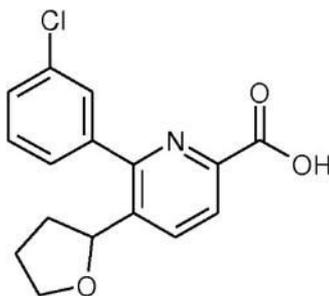
40

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



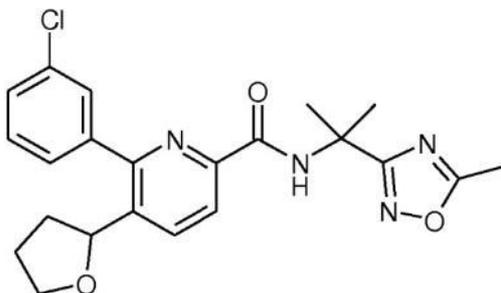
Se agitó una solución de éster metílico del ácido 6-bromo-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 101 d, 0,296 g, 1 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,24 g, 1,5 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 95464-05-4, 34 mg) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 1 g, 3 mmol) en DMF (10 ml) durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la filtración, se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de H₂O y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 91 %) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 318,1 [M+H]⁺.

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



Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 6-(3-clorofenil)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 1 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (CAN 1310-66-3, 130 mg, 3 mmol) en THF/H₂O 1/1 (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la retirada del disolvente orgánico a presión reducida, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml) y se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 3. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida para dar el compuesto del título (0,28 g, 98 %) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 304,0 [M+H]⁺.

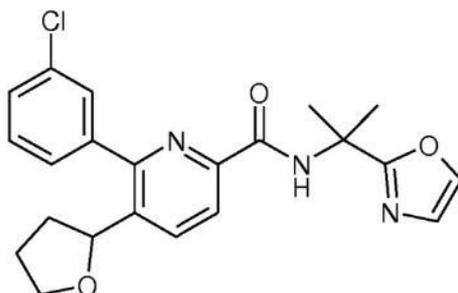
c) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 427,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

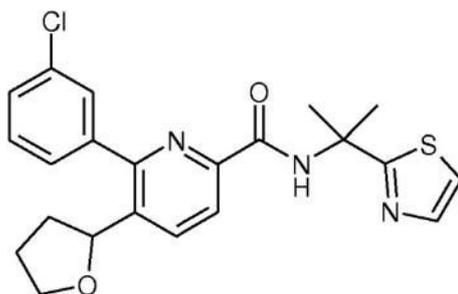
(1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 125 b) y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 412,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

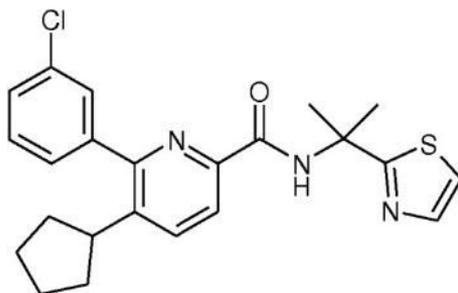
(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 125 b) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): 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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 106 e) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 426,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

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

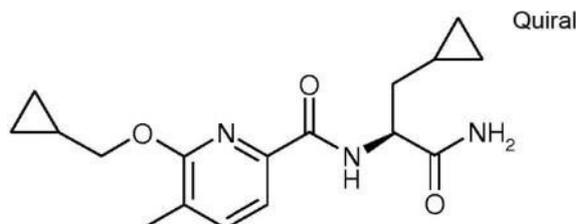


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y α,α -dimetil-2-oxazolmetanamina (CAN 1211519-76-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 370,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 130

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



10

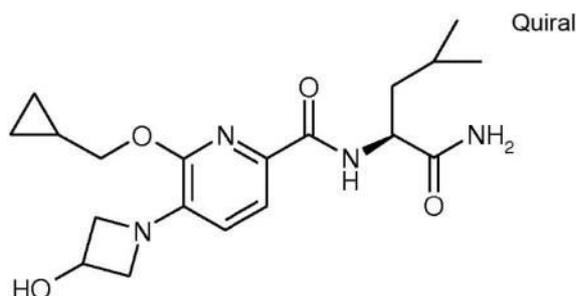
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-metil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 36 d) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 318,2 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 131

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

20



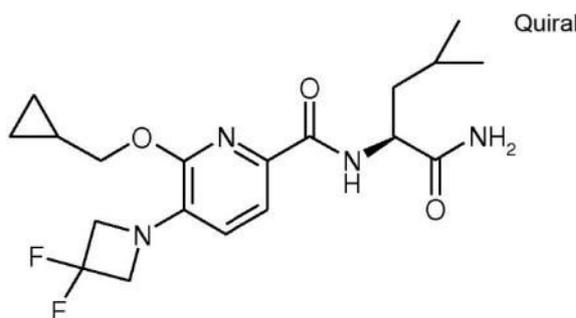
25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 75 a) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 377,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 132

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

30



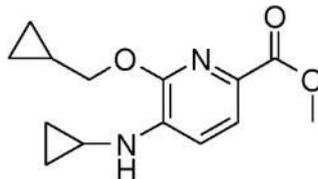
35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 397,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 133

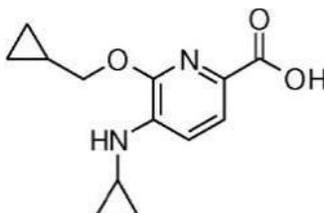
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

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



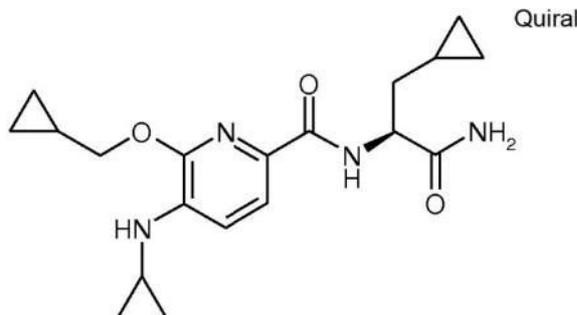
Se añadieron ciclopropanamina (CAS 765-30-0, 158 mg, 2,8 mmol), bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAS 98327-87-8, 115 mg, 0,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAS 51364-51-3, 84 mg, 0,093 mmol) y carbonato de cesio (CAS 534-17-8, 1,8 g, 6,6 mmol) a la solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 114 a, 530 mg, 1,85 mmol) en tolueno (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 110 °C y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de HCl 1 N, se recogió el precipitado resultante por filtración, se secó a vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 82 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 263,1 [M+H]⁺.

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



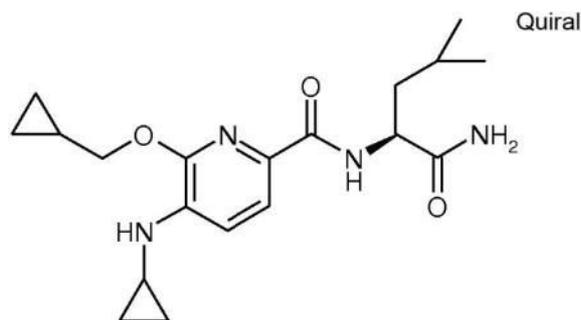
Se agitó una solución de éster metílico del ácido 5-(ciclopropilamino)-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (400 mg, 1,53 mmol), hidróxido de sodio (244 mg, 6,1 mmol) en THF/H₂O 1/1 (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió agua y se ajustó el pH a 2 por adición de HCl 1 N. La extracción con acetato de etilo (30 ml) se siguió por lavado con salmuera (6 x 30 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 92 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 249,3 [M+H]⁺.

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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 134**((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

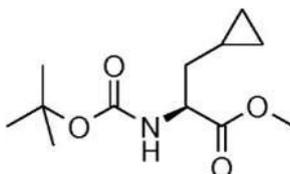


5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 133 b) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 361,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

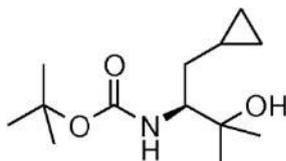
10 **((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

a) (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo



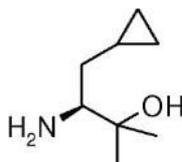
15 A una mezcla de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 6,792 g, 30 mmol) y K₂CO₃ (8,173 g, 59 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió MeI (10,37 g, 73 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, se concentró el filtrado para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,44 g, 89 %); EM (IE): m/e = 266,2 [M+Na]⁺

20 b) (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



25 A una solución de (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (0,972 g, 4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de MeMgBr en éter dietílico (3 M, 3,34 ml, 10 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 3 h. A continuación se desactivó con agua. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml) de nuevo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,8 g, 82 %); EM (IE): m/e = 266,2 [M+Na]⁺

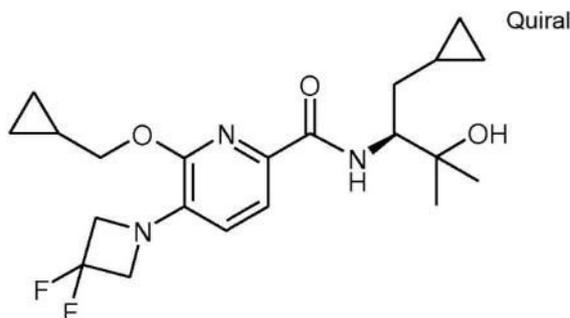
30 c) (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol



35 Se saturó una solución de (S)-1-ciclopropil-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 3 mmol) en acetato de etilo con clorhidrato (10 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de diluir con agua (20 ml), se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). A continuación se ajustó con NaOH 1 N hasta pH = 8-9 y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,3 g, 64 %); EM (IE): m/e = 144,2 [M+Na]⁺

40

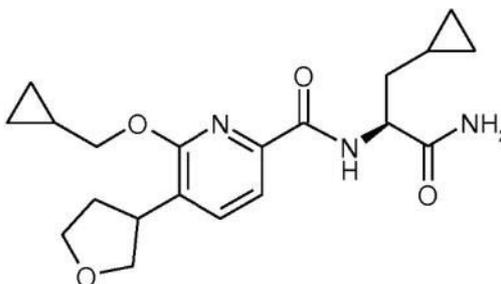
d) ((S)-1-ciclopropilmetil-2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol como materiales de partida, EM (IE): m/e = 410,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 136

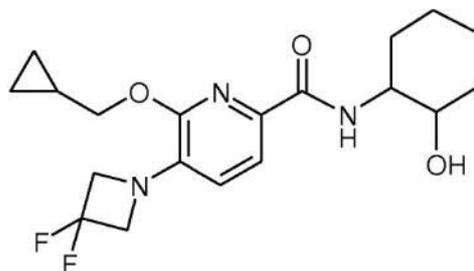
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d), y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 374,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 137

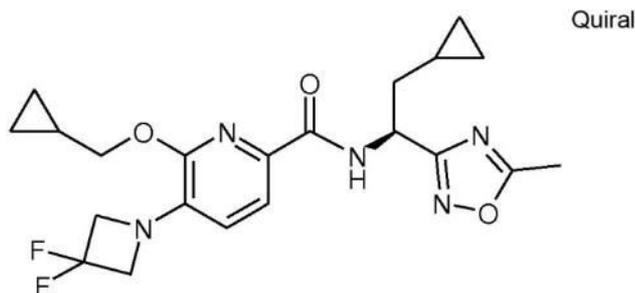
(2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2-amino-ciclohexanol (CAN 6850-38-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 382,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 138

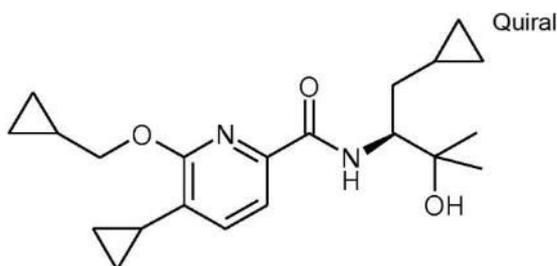
35 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 434,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

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

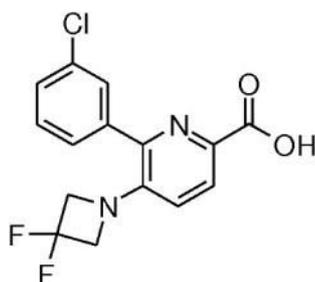


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (S)-3-amino-4-ciclopropil-2-metil-butan-2-ol (ejemplo 135 c) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

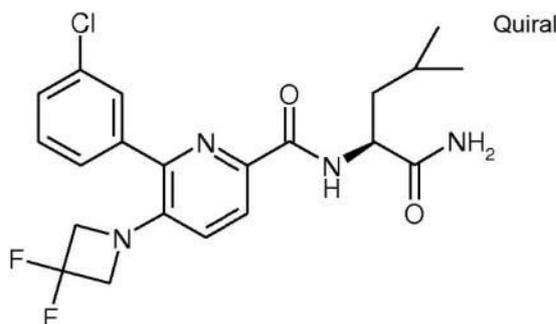
20 **((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

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



25 Se añadieron éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 a, 0,3 g, 1,15 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y cloruro de metileno (CAN 72287-26-4, 47 mg, 0,058 mmol) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 0,56 g, 1,72 mmol) a una solución de ácido 3-clorofenilborónico (CAN 63503-60-6, 0,27 g, 1,72 mmol) en agua (20 ml) y DMF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 48 h a 100 °C. Se ajustó la mezcla de reacción a pH = 3 y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto bruto (110 mg, 30 %); EM (IE): 325,0 [M+H]⁺.

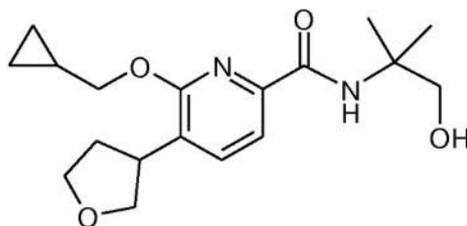
35 b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 437,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

10 **(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico**

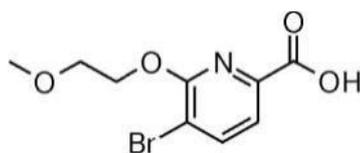


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-3-il)-piridin-2-carboxílico y ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-carboxílico (mezcla del ejemplo 114 d), y 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN 124-68-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 335,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

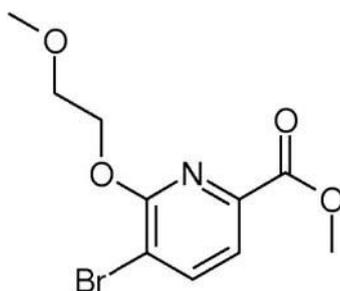
20 **((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico**

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



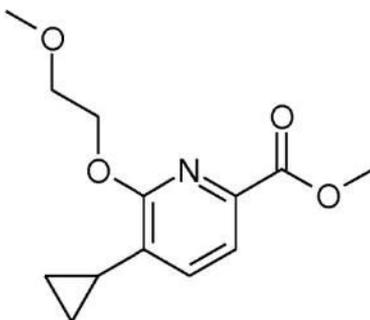
25 Se añadió NaH (2,26 g, 66 mmol) en porciones a una solución de 2-metoxietanol (30 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 c, 3 g, 12 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante la noche. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados tres veces con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. Se usó el compuesto del título bruto (2,48 g, sólido amarillo) para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional; EM (IE): m/e 276,0 [M+H]⁺.

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



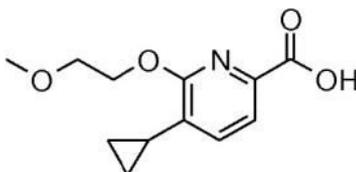
5 Se agitó una solución de ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (2,48 g, 9 mmol), yodometano (2,55 g, 18 mmol) y carbonato de sodio (0,106 g, 9 mmol) en DMF (30 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados tres veces con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 6 mmol, 65 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e 290,0 [M+H]⁺.

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



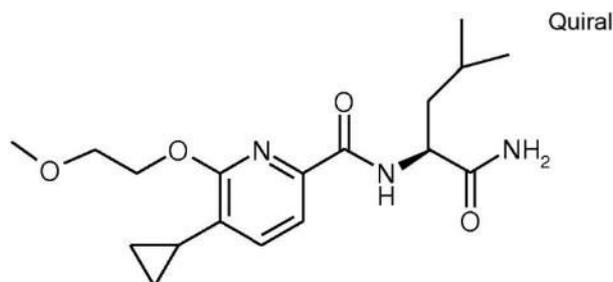
15 En una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9, 81 mg, 0,9 mmol), acetato de paladio (CAN 3375-31-3, 8 mg, 0,037 mmol), triciclohexilfosfina (CAN 2622-14-2, 0,021 g, 0,07 mmol) y fosfato de potasio (0,54 g, 0,20 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (1 ml) hasta 110 °C durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 1 mmol, 93 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e 252,2 [M+H]⁺.

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



25 Se calentó una solución de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,16 g, 0,6 mmol) e hidróxido de sodio (31 mg, 0,7 mmol) en etanol (40 ml) hasta 90 °C durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N, se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,5 mmol; 73 %) como un aceite amarillo; EM: m/e = 238,1 [M+H]⁺.

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

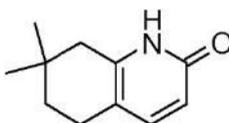


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 350,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

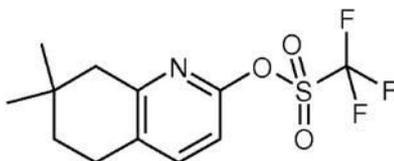
((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxílico

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



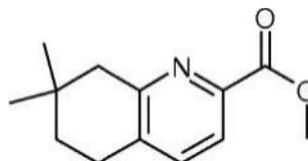
Se calentó una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (10 g, 71,3 mmol) y propiolato de metilo (11,5 g, 136 mmol) en amoníaco (390 ml, 2,73 mol) y se agitó en una autoclave a 140 °C durante 16 h. Se enfrió la autoclave hasta temperatura ambiente, y se transfirió la mezcla de reacción en un matraz de fondo redondo de 1 l y se evaporó a vacío para dar un residuo sólido que se purificó por cromatografía de gradiente en sílice con acetato de etilo en heptano para dar 7,0 g (55 %) del compuesto del título como un aceite incoloro; CL-EM (área de pico UV/EIC) 85 %, 178,1228 (M+H)⁺.

b) éster 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



Se disolvió 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-2-ona (2,0 g, 11,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de la adición de trietilamina (1,37 g, 1,89 ml, 13,5 mmol) se enfrió la mezcla hasta -45 °C con agitación. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (4,78 g, 2,86 ml, 16,9 mmol) durante un periodo de 10 min a de -50 a -45 °C. Se agitó la mezcla durante 15 min a esta temperatura. Se retiró el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente; se vertió en hielo (50 ml) y se agitó durante 5 min después de añadir 20 ml de solución de NaOH al 15 %. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Se combinaron las capas org., se lavó con NaOH al 15 % (2 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se purificó el aceite marrón claro resultante por cromatografía de gradiente en sílice con acetato de etilo en heptano para dar 3,3 g (94 %) del compuesto del título como un aceite incoloro; CL-EM (área de pico UV/EIC) 100 %, 310,0722 (M+H)⁺.

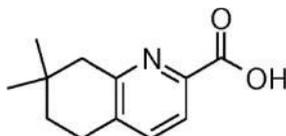
c) éster metílico del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-carboxílico



Se disolvió éster 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,1 g, 10,0 mmol) en metanol (45 ml) y acetato de etilo (45 ml). Se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (311 mg, 381 μmol) y trietilamina (1,52 g, 2,1 ml, 15,0 mmol) y se agitó la mezcla en una autoclave a 110 °C con una presión de CO de 7 MPa (70 bar) durante 24 h. Se evaporaron los disolventes para dar un residuo oleoso marrón rojizo que se purificó

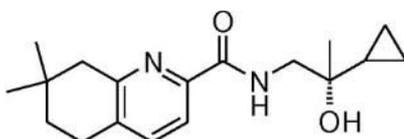
por cromatografía de gradiente en sílice con acetato de etilo en heptano. La cromatografía proporcionó 1,9 g (86 %) del compuesto del título como un sólido blanco; CL-EM (área de pico UV/EIC) 100 %, 220,1335 (M+H)⁺.

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



Se disolvió éster metílico del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico (1,88 g, 8,57 mmol) en THF (30 ml) y agua (10 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (616 mg, 25,7 mmol) con agitación a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla, se acidificó con HCl 2 N hasta pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se agitó el residuo con acetato de etilo (5 ml) a 40 °C; se añadió n-heptano (10 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró el precipitado y se secó para dar 1,7 g (96 %) del compuesto del título como un sólido blanco; EM (ISP): m/e 206,1 [M+H]⁺.

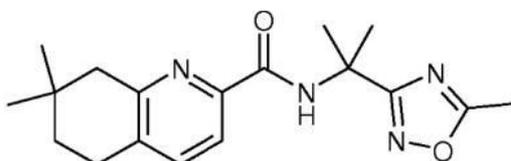
e) ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico



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

Ejemplo 144

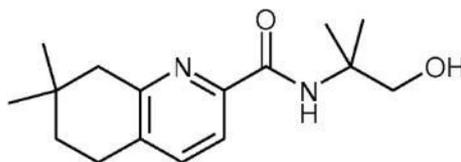
7,7-dimetil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico (ejemplo 143 d) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/EIC) 100 %, 329,1977 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico (ejemplo 143 d) y 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN 124-68-5) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/EIC) 99,7 %, 277,1910 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

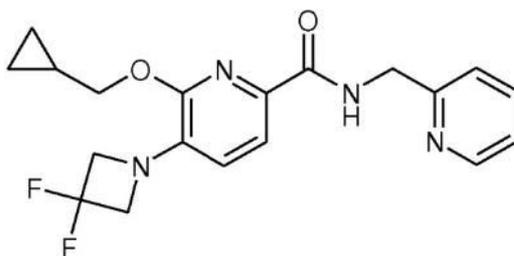
((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etilamina (ejemplo 59 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 435,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 147

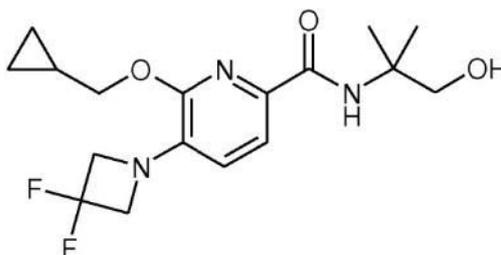
10 (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y piridin-2-il-metilamina (CAN 3731-51-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 375,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

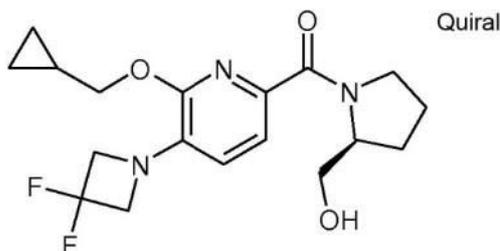
20 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN 124-68-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 356,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

30 [6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-il]-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

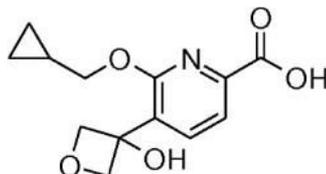


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol (CAN 23356-96-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 368,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 150

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

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



15 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-BuLi (3,23 ml, 5,6 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 1,1 g, 4,0 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. A continuación se añadió una solución de oxetan-3-ona (CAN 6704-31-0, 0,73 g, 10 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y se desactivó con solución ac. de NH₄Cl. Se ajustó el pH a 2 con HCl conc. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 para dar el compuesto del título (0,13 g, 30,8 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 266,1 [M+H]⁺.

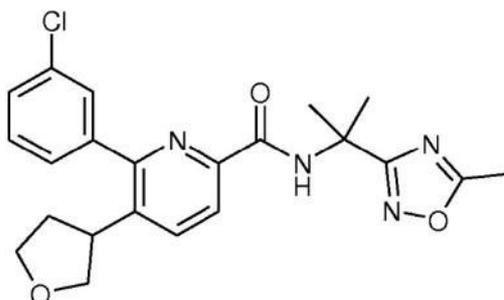
25 b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 378,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

35 **[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**

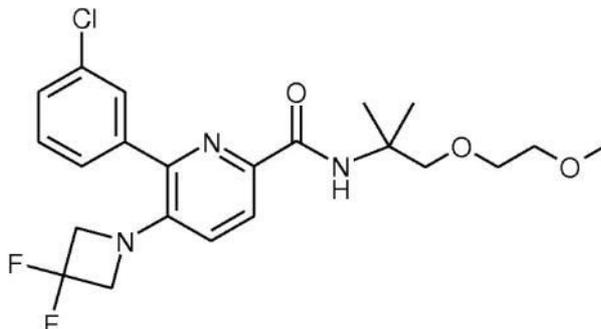


40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 101 f) y α,α,5-trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 427,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

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

5



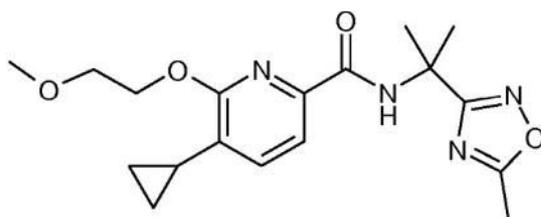
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y 2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etilamina (CAN 947723-29-7) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 454,1 [M+H]⁺.

10

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

15



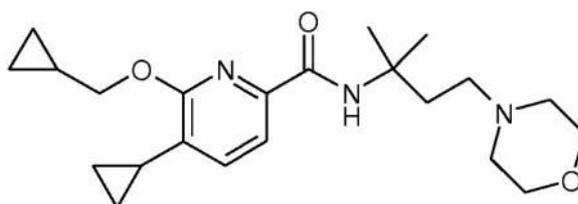
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 d) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 361,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 154

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

25



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 1,1-dimetil-3-morfolín-4-il-propilamina (ejemplo 35 d) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 388,3 [M+H]⁺.

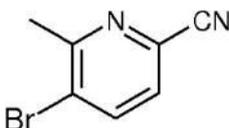
30

Ejemplo 155

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

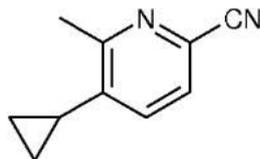
35

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



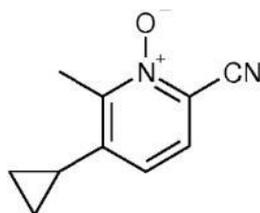
Se añadió NaCN (4 g, 82 mmol) a una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metil-piridina (4 g, 21 mmol) en DMSO (100 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h a 100 °C, se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,6 g, 15 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 197,0 [M+H]⁺.

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



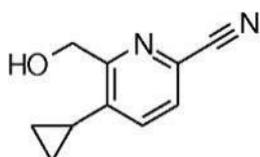
Se suspendieron 5-bromo-6-metil-piridin-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAN:411235-57-9, 0,36 g, 4 mmol), Pd₂(dba)₃ (CAN:411235-57-9, 0,1 g, 0,2 mmol), Xantphos (CAN:161265-03-8, 0,15 g, 0,26 mmol) y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 12 h a 110 °C, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,3 g, 75 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 159,2 [M+H]⁺.

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



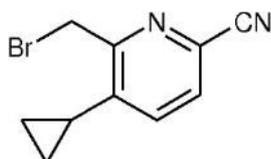
Se agitó una mezcla de 5-ciclopropil-6-metil-piridin-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,3 mmol) y *m*-CPBA (0,5 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,2 g, 91 %) como un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 175,0 [M+H]⁺.

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



Se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (CAN 457-25-0, 1 ml) a una solución de 5-ciclopropil-6-metil-1-oxi-piridin-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se repartió entre NaOH ac. 6 N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Se lavó la fase acuosa varias veces con CH₂Cl₂ y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con metanol al 1 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título (0,1 g, 50 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 175,2 [M+H]⁺.

e) 6-bromometil-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo

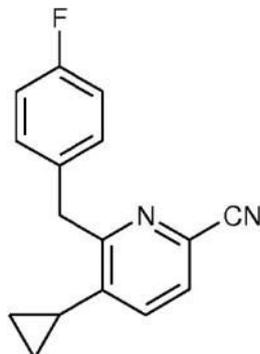


Se agitó una solución de 5-ciclopropil-6-hidroximetil-piridin-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,6 mmol), CBr₄ (0,8 g, 1,2 mmol), PPh₃ (0,3 g, 1,2 mmol) en THF (10 ml) durante 12 h a 40 °C. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el

producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,1 g, 74 %) como un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 236,9 [M+H]^+$.

f) 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonitrilo

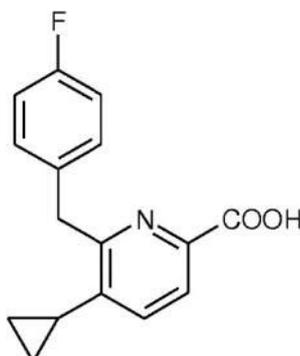
5



Se agitó una mezcla de 6-bromometil-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,4 mmol), ácido 4-fluorobencilborónico (CAN 1765-93-1, 0,1 g, 0,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (CAN 95464-05-4, 50 mg, 0,068 mmol), Cs₂CO₃ (0,2 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 12 h a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (80 mg, 75 %) como un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 253,2 [M+H]^+$.

g) ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

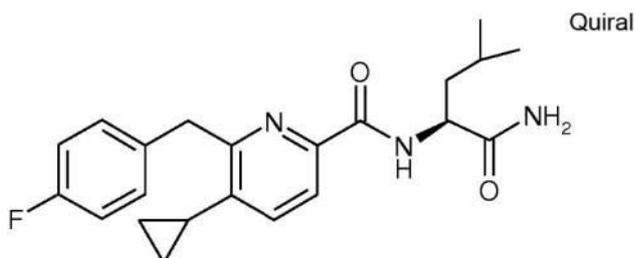
15



Se agitó una solución de 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonitrilo (0,08 g, 0,3 mmol) y NaOH (0,05 g, 1,2 mmol) en H₂O (10 ml) durante 2 horas a 90 °C. Se ajustó el pH a 3 con HCl 1 M. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,06 g, 70 %) como un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 272,1 [M+H]^+$.

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

25

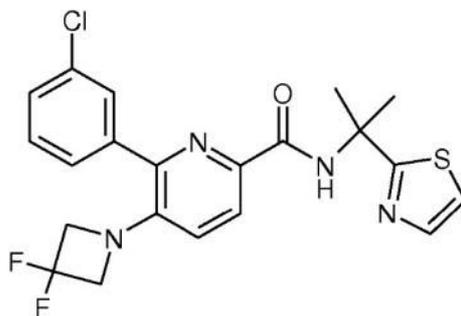


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 384,2 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 156

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

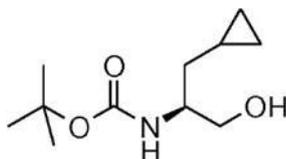


5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 449,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

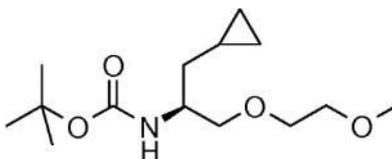
10 **[(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**

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



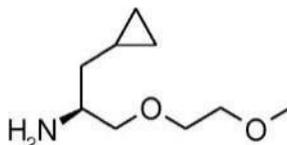
15 Se añadió NaBH₄ (1,5 g, 39 mmol) en porciones a una solución de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (ejemplo 135 a, 3,15 g, 13 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió H₂O (50 ml) y se formó un precipitado blanco. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto del título (1,84 g, 66 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): m/e = 238,1 [M+Na]⁺.

b) (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



25 Se añadió NaH (70 %, 0,504 g, 15 mmol) en porciones a una solución de (S)-1-ciclopropil-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,6 g, 7,5 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (2,07 g, 15 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Se desactivó la reacción por adición cuidadosa de H₂O (5 ml). Después de la evaporación del disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo (20 ml) y H₂O (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el producto del título como un aceite amarillo (1,01 g, 50 %); EM (IE): m/e = 296,2 [M+Na]⁺.

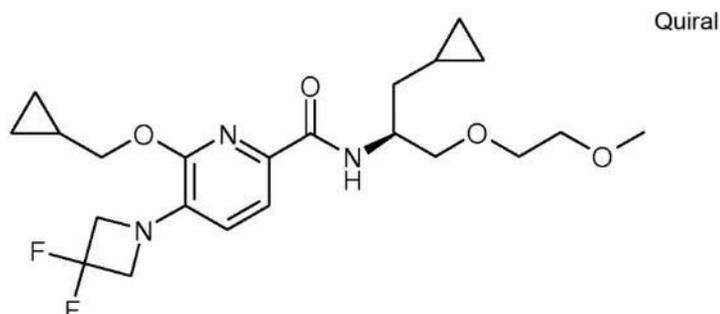
35 c) (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propan-2-amina



40 Se disolvió (S)-1-ciclopropil-3-(2-metoxietoxi)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,01 g, 4 mmol) en HCl/acetato de etilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se concentró la mezcla de reacción para dar un residuo, que se disolvió en H₂O (10 ml) y a continuación se lavó con acetato de etilo (2x10 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 9~10 con solución de NaOH 5 N. Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml)

se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto del título (0,072 g, 11 %) como un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 174,2 [M+Na]⁺.

- 5 d) [(S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

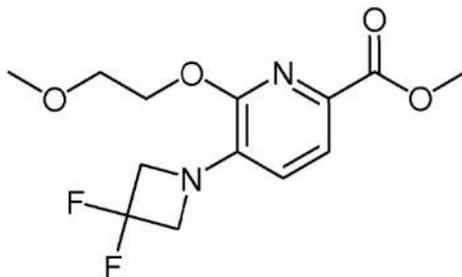


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (S)-2-ciclopropil-1-(2-metoxi-etoximetil)-etilamina como materiales de partida, EM (IE): m/e = 440,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 158

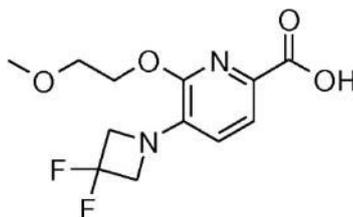
- 15 **[(S)-1-carbamoil-3-metil-butil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico**

a) éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico



20 En una atmósfera de nitrógeno se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 b, 0,42 g, 1,45 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,22 g, 1,74 mmol), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (CAN 51364-51-3, 27 mg, 0,03 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (CAN 76189-55-4, 36 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,35 mmol) en tolueno (50 ml) a 110 °C durante la noche. Después de la evaporación de los disolventes se repartió el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 8 g, acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,3 g, 68 %) como un sólido blanco; EM (IE): m/e = 303,1 [M+H]⁺.

b) ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico

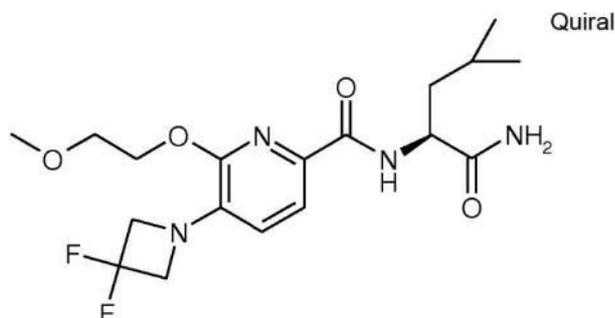


35 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 1 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,25 g, 6 mmol) en THF/H₂O (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la retirada del disolvente orgánico, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml) y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 2 para formar un precipitado que se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto objetivo (0,24 g, 84 %) como un sólido blanquecino que se usó

40

directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): $m/e = 289,1 [M+H]^+$.

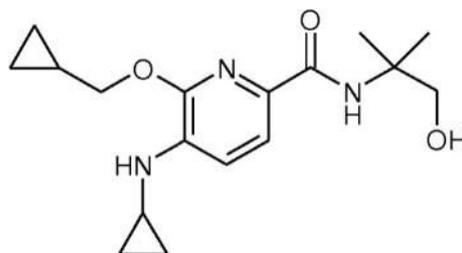
c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 401,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 159

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

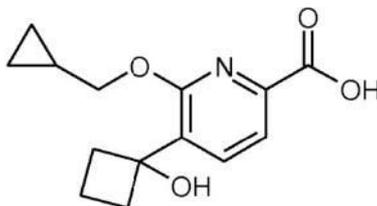


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropilamino-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 133 b) y 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN 124-68-5) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 401,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 160

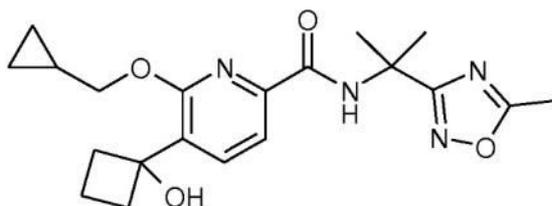
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico

a) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota BuLi (0,58 ml, 0,89 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d, 0,2 g, 0,74 mmol) en THF (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a continuación se añadió ciclobutanona (CAN 1191-95-3, 1,11 ml, 1,47 mmol) en THF (3 ml) a la solución anterior a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se dejó que se calentara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, se desactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl y se ajustó el pH a 2 por adición de HCl 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x10 ml); se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (2x10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida y se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional; EM (IE): $m/e = 264,1 [M+H]^+$.

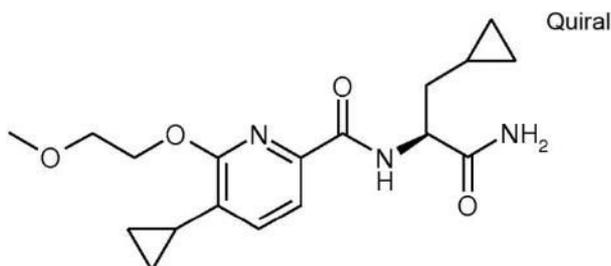
b) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-2-carboxílico y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 161

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

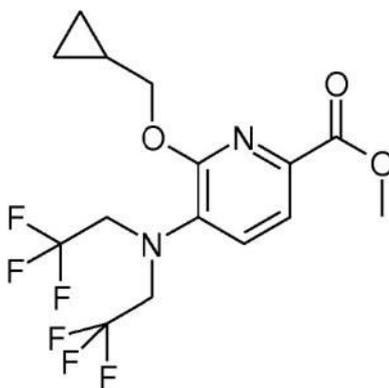


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2-metoxietoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 142 d) y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 348,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 162

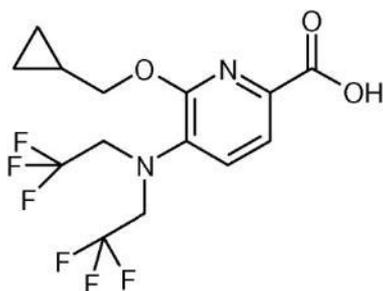
((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

a) éster metílico del ácido 5-(bis(2,2,2-trifluoroetil)amino)-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



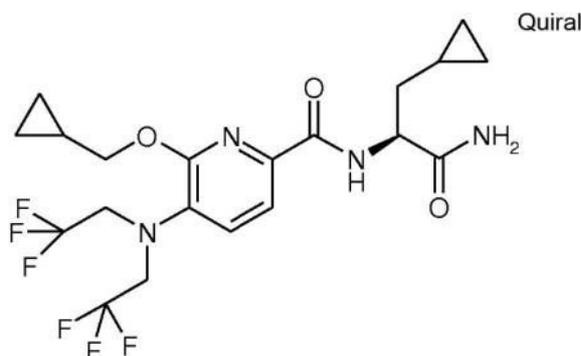
En una atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 114 a, 1 g, 3,5 mmol), bis(2,2,2-trifluoroetil)amina (1,90 g, 10 mmol), (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (CAN 98327-87-8, 0,435 g, 1 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (CAN 51364-51-3, 0,32 g, 0,35 mmol) y carbonato de cesio (CAN 534-17-8, 3,4 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) durante la noche a 110 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml), se ajustó la capa acuosa a pH 2 con HCl conc., a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 29,7 %) como un aceite amarillo; EM: m/e = 387,1 [M+H]⁺.

b) ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se hizo reaccionar una solución de éster metílico del ácido 5-(bis(2,2,2-trifluoroetil)amino)-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carboxílico (60 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de sodio (9 mg, 0,23 mmol) en etanol (20 ml) durante 2 h a 90 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 2 por adición de ácido clorhídrico 1 N; se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad (0,03 g, bruto). Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional; EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

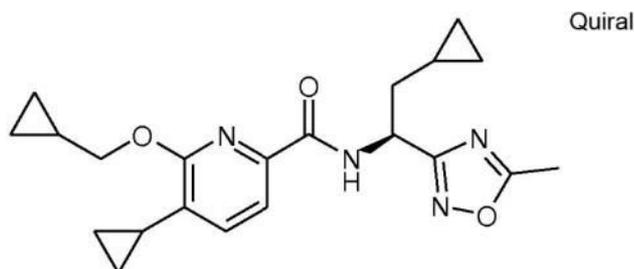
- c) ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



- Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (S)-2-amino-3-ciclopropil-propionamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 483,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

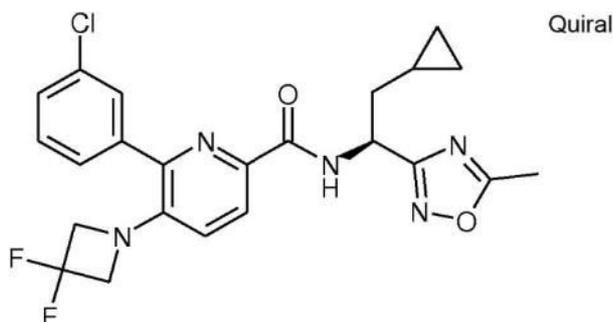
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



- Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 383,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

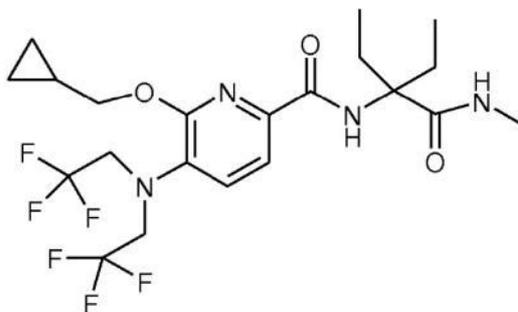
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 140 a) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 474,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 165

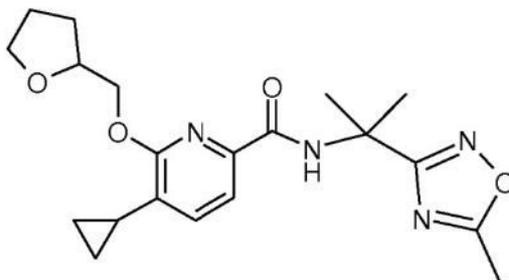
10 **(1-etil-1-metilcarbamoi-propil)-amida del ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 162 b) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 499,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

20 **[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**



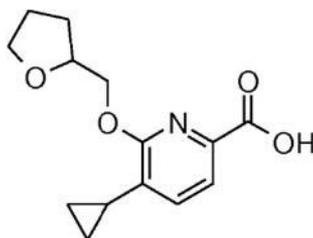
25 a) ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



Se combinaron ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (200 mg, 846 μmol; CAN 959958-25-9) e hidróxido de potasio en

polvo (190 mg, 3,38 mmol) con DMSO (1,93 ml) para dar una solución incolora que se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de que se añadiera tetrahidro-2-furanmetanol (130 mg, 123 μ l, 1,27 mmol, CAN 97-99-4), y se continuó agitando durante 1 día a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua helada y NaOH 1 M, y se extrajo con éter *t*-butilmetílico (2x 25 ml) y se lavó con agua helada/salmuera. Se combinaron las fases acuosas, se acidificó con hielo/HCl 1 N y se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas con agua helada/salmuera (2 x 30 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (254 mg, 99 %) como un aceite marrón claro; EM (ESI): 301,8 [M-H]⁻.

b) ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



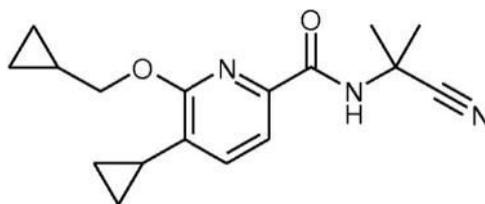
Se combinaron acetato de paladio(II) (1,19 mg, 5,3 μ mol), butilbis(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-fosfina (2,85 mg, 7,94 μ mol, CAN 321921-71-5), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (39,6 mg, 267 μ mol) y carbonato de cesio (259 mg, 794 μ mol) para dar un sólido blanco. A este sólido se le añadió una solución desgasificada de ácido 5-bromo-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (80 mg, 265 μ mol) en tolueno (2,02 ml)/agua (224 μ l) a través de un tapón con membrana de goma. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se diluyó la mezcla de reacción con agua (2 ml), se vertió en 20 ml de agua helada/salmuera/HCl 1 N, se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 40 ml), y se lavó con 20 ml de agua helada/salmuera. Se secaron las capas orgánicas con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un residuo oleoso marrón claro que se purificó por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, DCM/MeOH, 49:1). Se aisló el compuesto del título (25 mg, 36 %) como un líquido amarillo claro; EM (ESI): 262,0 [M-H]⁻.

b) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 387,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

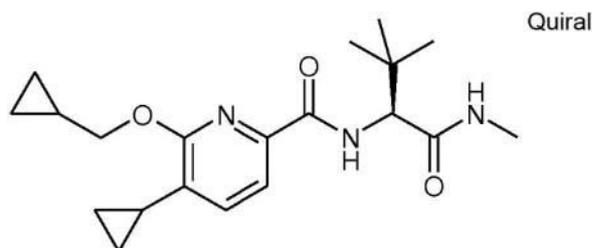
N-(2-cianopropan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-2-metil-propanonitrilo, (CAN 19355-69-2) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 89 %, 300,1702 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

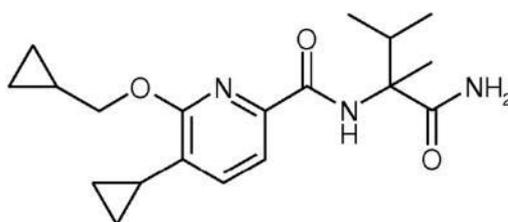
(S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida, (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 96 %, 360,2272 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

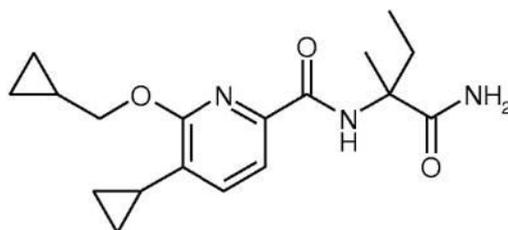
N-(1-amino-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-2,3-dimetil-butanamida (CAN 40963-14-2) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 96 %, 346,2136 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

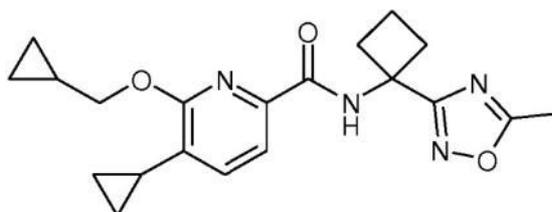
N-(1-amino-2-metil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-2-metil-butanamida (CAN 59209-90-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 96 %, 332,1982 (M+H)⁺.

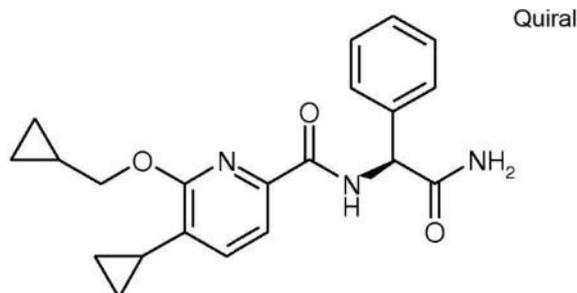
Ejemplo 171

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)picolinamida

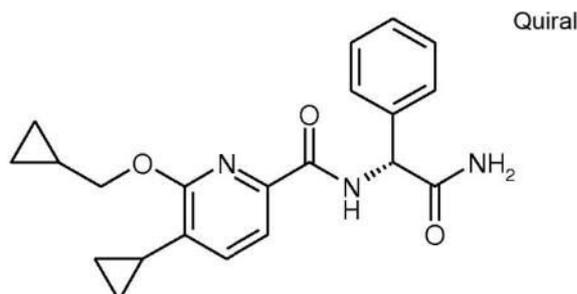


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y clorhidrato de 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (1:1) (CAN 1170897-28-5) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 97,8 %, 369,1914 (M+H)⁺.

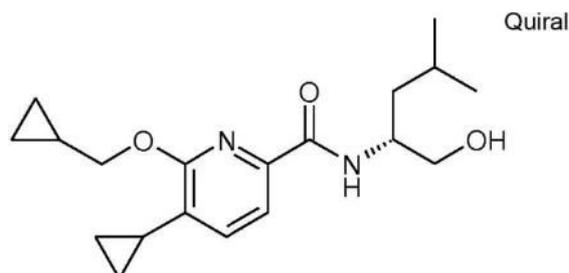
Ejemplo 172

(S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida

5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y clorhidrato de (α S)- α -amino-bencenoacetamida (1:1) (CAN 60079-51-8) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 98 %, 366,1814 (M+H)⁺.

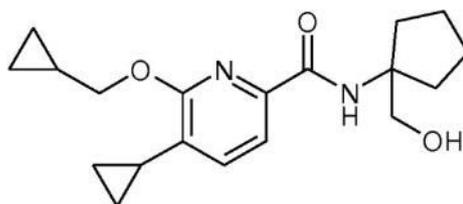
10 Ejemplo 173**(R)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida**

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y clorhidrato de (α R)- α -amino-bencenoacetamida (1:1) (CAN 63291-39-4) como materiales de partida, CL-EM (área de 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 sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol (CAN 53448-09-2) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 333,2165 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 175**5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)picolinamida**

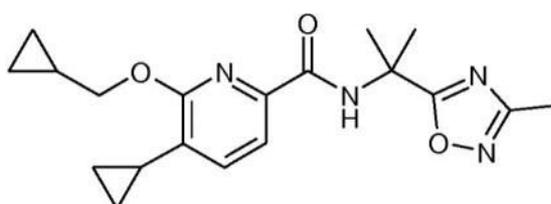


5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 1-amino-ciclopentanometanol (CAN 10316-79-7) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 331,2014 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il)picolinamidainamida

10

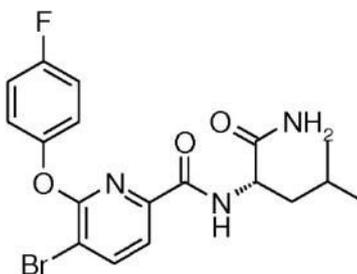


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y α,α,3-trimetil-1,2,4-oxadiazol-5-metanamina (CAN 1248289-21-5) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 357,1921 (M+H)⁺.

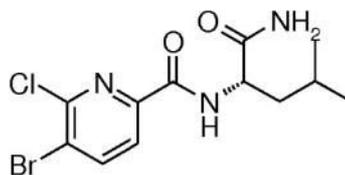
Ejemplo 177

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico

20



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



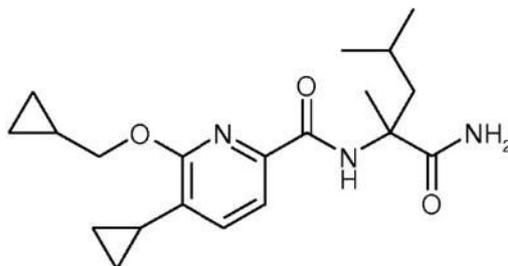
25

30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (CAN 959958-25-9) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 350,0 [M+H]⁺.

b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico

35 Se disolvió ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (50 mg, 143 μmol) en DMF (0,5 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron 4-fluorofenol (19,3 mg, 172 μmol) y carbonato de sodio (45,6 mg, 430 μmol) sucesivamente para dar una solución amarilla. Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante el fin de semana, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 40 ml de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de isopropilo (2 x 40 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por CCF preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, acetato de isopropilo) para dar el compuesto del título (23 mg, 38 %) como un aceite incoloro, EM (ESI): m/e = 421,9 [M-H]⁻.

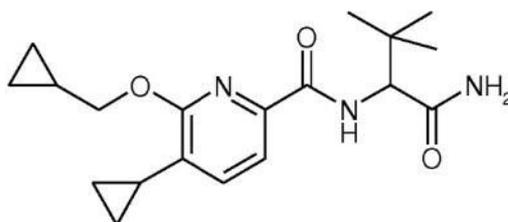
40

Ejemplo 178***N*-(1-amino-2,4-dimetil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida**

5

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 2-amino-2,4-dimetil-pentanamida (CAN 113509-60-7) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 360,2287 (M+H)⁺.

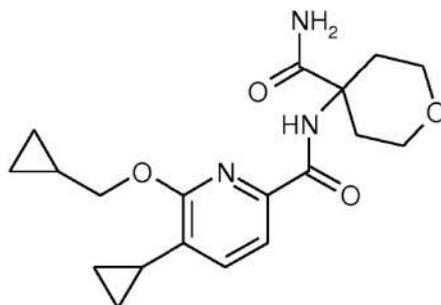
10

Ejemplo 179***N*-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida**

15

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetil-butanamida (1:1) (CAN 359844-68-1) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 346,2113 (M+H)⁺.

20

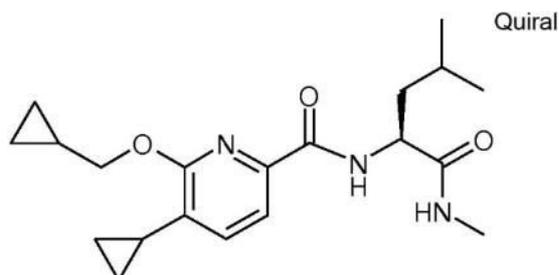
Ejemplo 180**(4-carbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 4-aminotetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (CAN 1183378-09-7) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

30

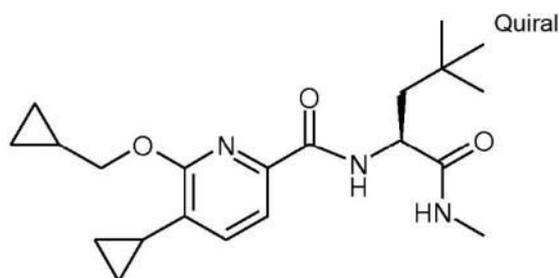
Ejemplo 181**(*S*)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-*N*-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida**



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y monohidrato de (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN 99145-71-8) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 182

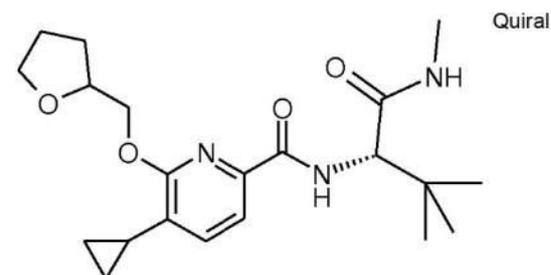
10 (S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 374,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 183

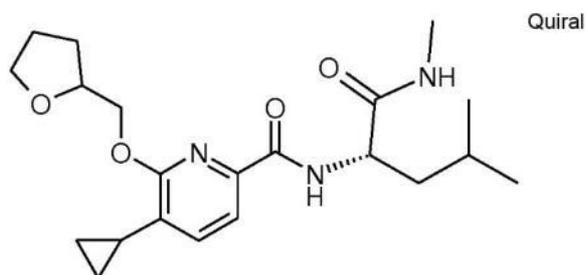
20 5-ciclopropil-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida, (can 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 390,4 [M+H]⁺.

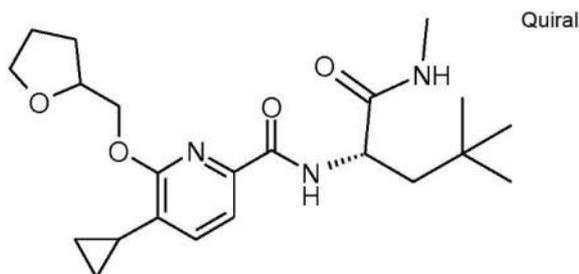
Ejemplo 184

30 5-ciclopropil-N-((S)-4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y monoclóridato de (2S)-2-amino-N,4-dimetil-pentanamida (CAN 99145-71-8) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 390,0 [M+H]⁺.

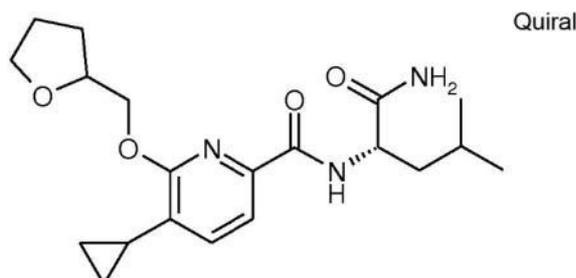
5

Ejemplo 185**5-ciclopropil-N-((S)-4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida**

10

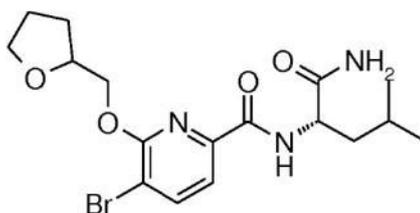
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 404,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 186**N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida**

20

a) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 a) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 416,0 [M+H]⁺.

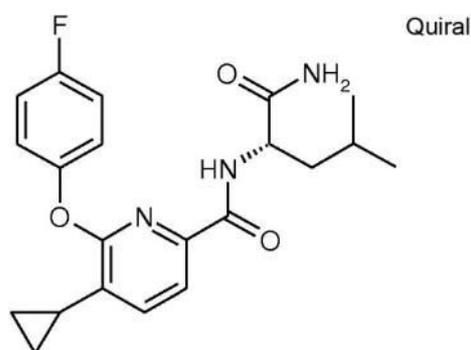
30

b) N-((S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamida

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 166 b, usando ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 186 a) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio como materiales de partida, EM (IE): m/e = 376,2 [M+H]⁺.

35

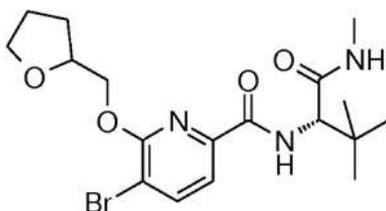
Ejemplo 187**((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico**



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 166 b, usando ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 177 b) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio como materiales de partida, EM (IE): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 188

10 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

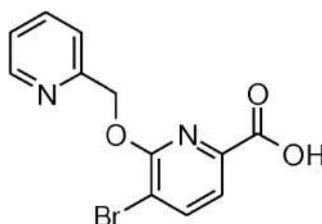


15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 a) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 428,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

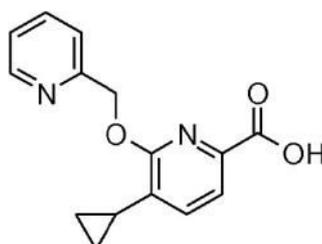
20 5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida

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



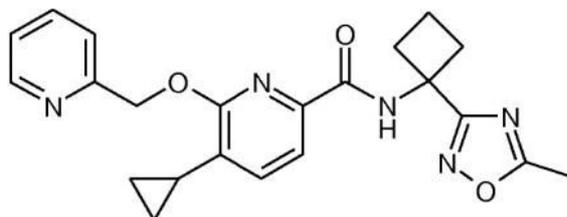
25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 9 d, usando ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico y 2-piridinmetanol (CAN 586-98-1) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 308,9876 (M+H)⁺.

30 b) ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 42 a, usando ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 271,1081 (M+H)⁺.

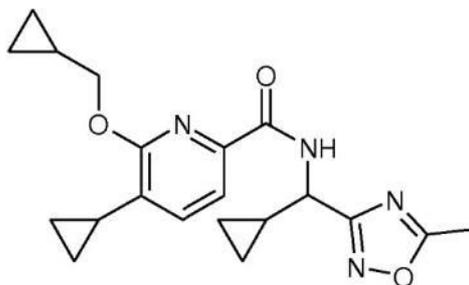
- 5 c) 5-ciclopropil-N-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclobutil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida



- 10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclobutanamina (1:1) (CAN 1170897-28-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 406,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 190

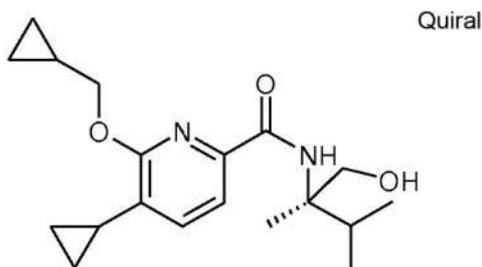
- 15 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida



- 20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 191

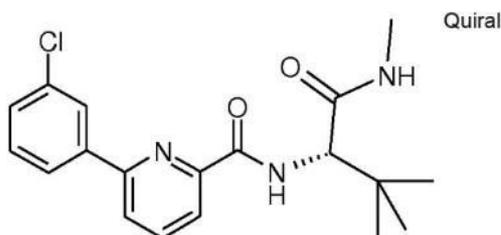
- 25 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



- 30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (R)-2-amino-2,3-dimetil-butan-1-ol [CAN 155158-75-1] como materiales de partida, EM (IE): m/e = 333,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 192

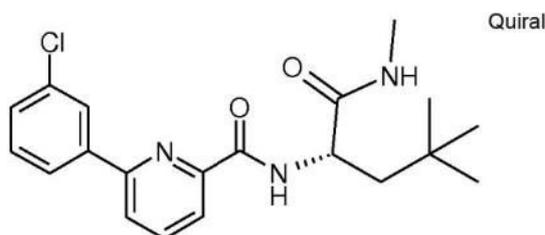
- 35 (S)-6-(3-clorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 360,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 193

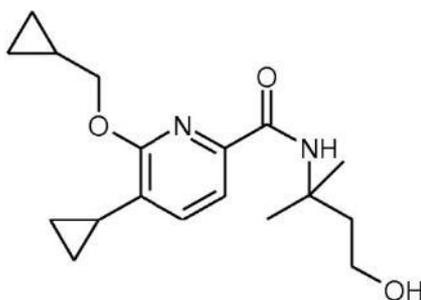
10 (S)-6-(3-clorofenil)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-clorofenil)-2-piridincarboxílico (CAN 863704-38-5) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 374,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

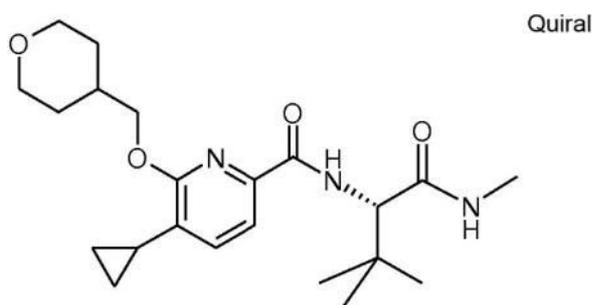
20 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)picolinamida



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y 3-amino-3-metil-butan-1-ol (CAN 42514-50-1) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 319,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 195

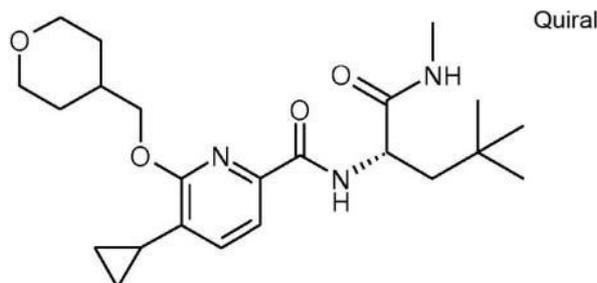
30 (S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 404,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 196

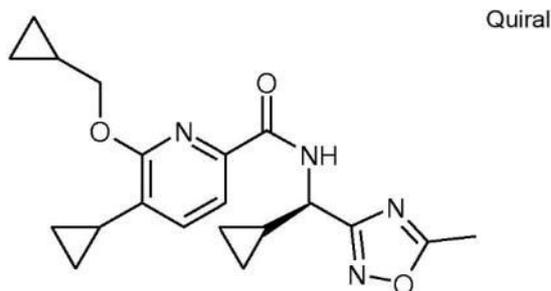
10 **(S)-5-ciclopropil-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida**



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 418,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 197

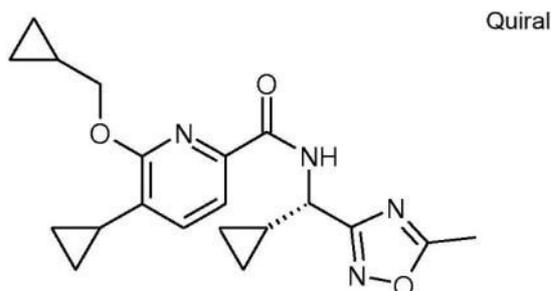
20 **[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



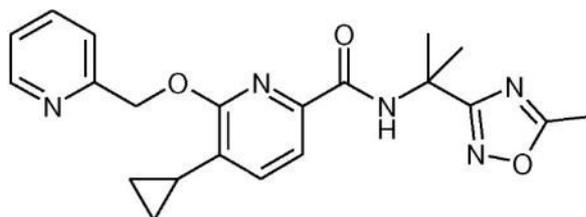
25 Se puede obtener el compuesto del título por cromatografía quiral a partir de 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida (ejemplo 190), EM (IE): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

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



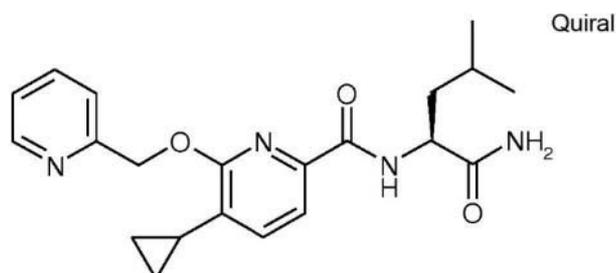
35 Se puede obtener el compuesto del título por cromatografía quiral a partir de 5-ciclopropil-N-(ciclopropil(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamida (ejemplo 190), EM (IE): m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 199**5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida**

5

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y α,α -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 394,2 [M+H]⁺.

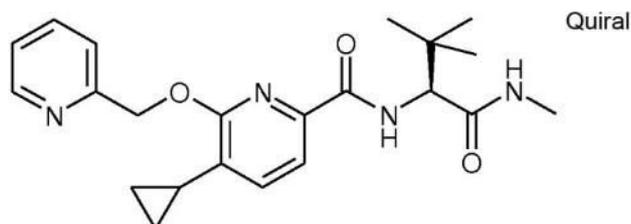
10

Ejemplo 200**(S)-N-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida**

15

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 383,2 [M+H]⁺.

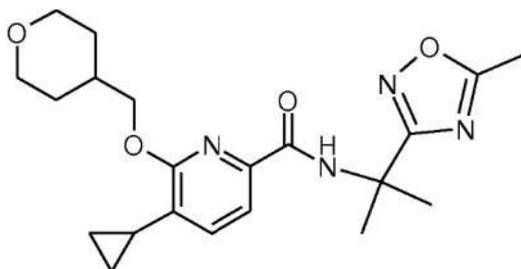
20

Ejemplo 201**(S)-5-ciclopropil-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)picolinamida**

25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 189 b) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 397,2 [M+H]⁺.

30

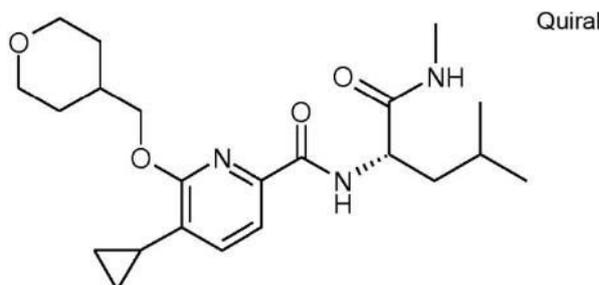
Ejemplo 202**5-ciclopropil-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida**

35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 401,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 203

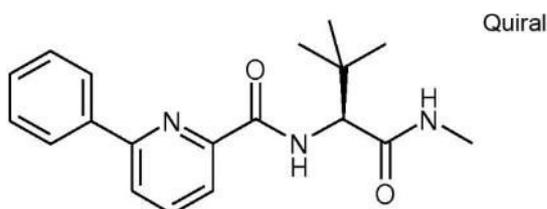
(S)-5-ciclopropil-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamida



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 404,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 204

20 **(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-fenilpicolinamida**



25 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-fenil-piridin-2-carboxílico (CAN 39774-28-2) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 326,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 205

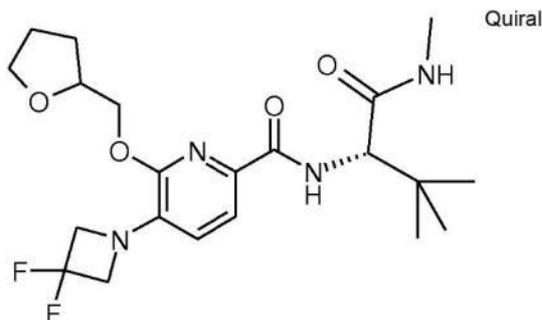
30 **(S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-fenilpicolinamida**



35 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-fenil-piridin-2-carboxílico (CAN 39774-28-2) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 326,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 206

40 **5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-((S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)picolinamida**

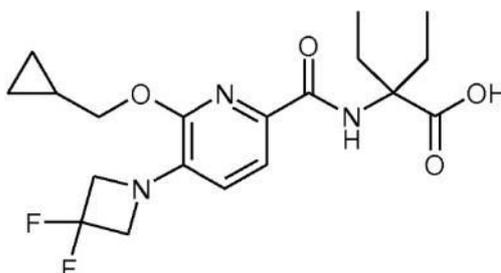


5 Se sintetizó el compuesto del título por adición de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) a ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida (ejemplo 188) de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 69 a, EM (IE): m/e = 441,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 207

10

ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico



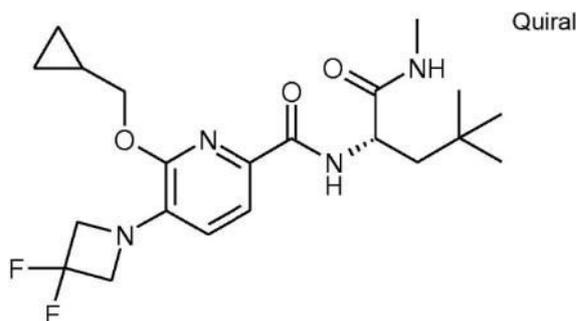
15

Se puede sintetizar el compuesto del título, por ejemplo, por: i) acoplamiento de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) con éster metílico del ácido 2-amino-2-etil-butírico (CAN 70974-26-4) de forma análoga al ejemplo 1; y ii) saponificación del grupo éster de forma análoga a las condiciones descritas en el ejemplo 48 e), EM (IE): m/e = 396,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 208

20

(S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida



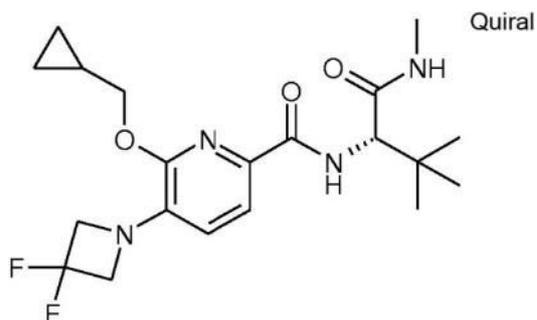
25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 411,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 209

30

(S)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 425,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 210

(S)-6-(3-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida

10

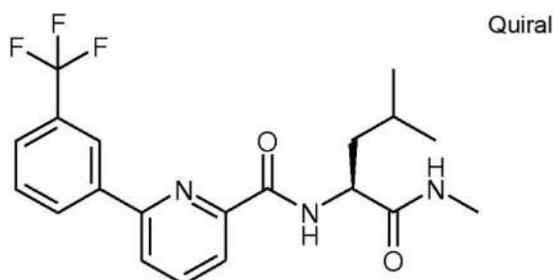


15 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 887982-40-3) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 344,1768 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

(S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida

20

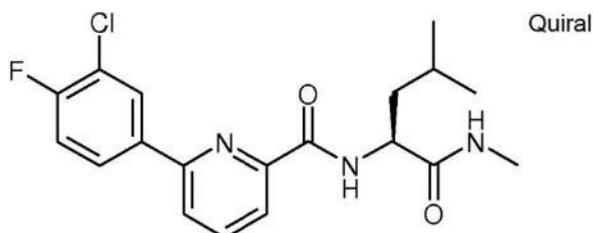


25 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 887982-06-1) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 99,5 %, 394,1734 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

(S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida

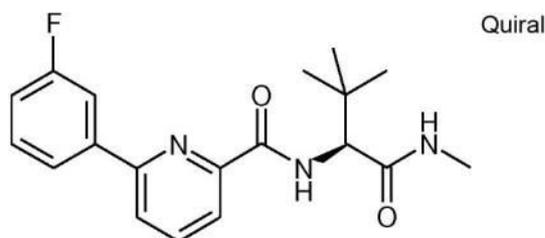
30



Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 1261922-29-5) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 97,8 %, 378,1376 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 213

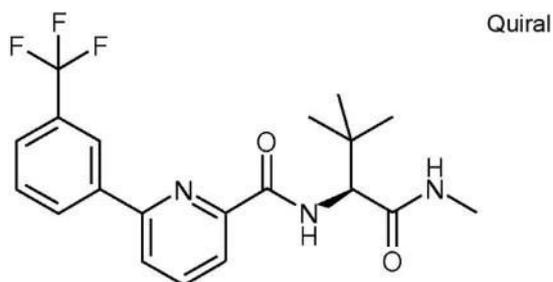
(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-fluorofenil)picolinamida



10 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 887982-40-3) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 99,1 %, 344,1774 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 214

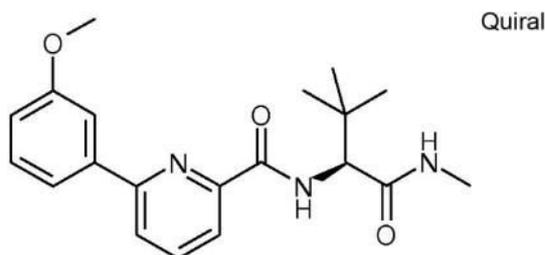
(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-(trifluorometil)fenil)-picolinamida



20 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 887982-06-1) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 99,0 %, 394,1735 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 215

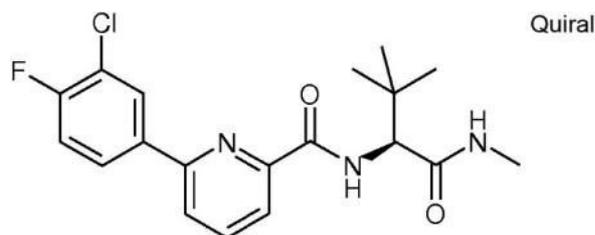
(S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-metoxifenil)picolinamida



30 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 887982-11-8) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 99,1 %, 356,1961 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 216

(S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida

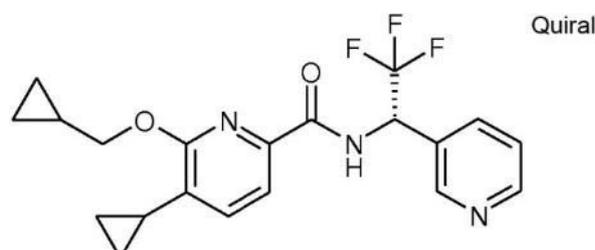


5 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico (CAN 1261922-29-5) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 98,4 %, 378,1372 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

(S)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)-picolinamida

10



15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etilamina (CAN 336105-46-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 392,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

(R)-5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etil)-picolinamida

20

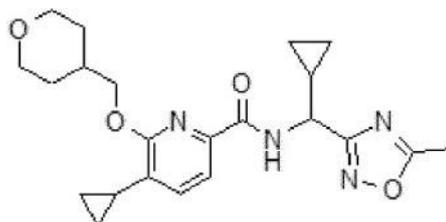


25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y (R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etilamina (CAN 1212813-98-3) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 392,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 219

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

30



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-

(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 413,1 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 220

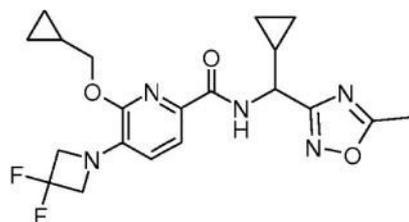
éster metílico del ácido 2-({5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-2-etil-butírico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-[bis-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 162 b) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN 92398-54-4) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 500,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 221

[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



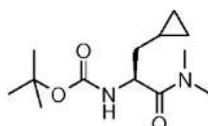
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)) como materiales de partida, EM (IE): $m/e = 420,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 222

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

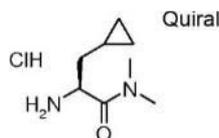


a) (S)-3-ciclopropil-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 256,3 [M]^+$.

b) clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida



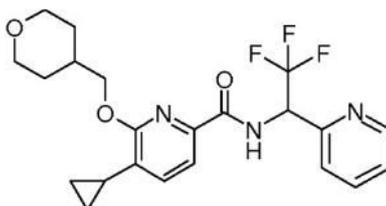
5 Se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (4,68 ml, 18,7 mmol) a una solución de (S)-3-ciclopropil-1-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,68 mmol) en etanol (10 ml). Después de 16 h agitando a temperatura ambiente se retiró el disolvente a presión reducida. Se digirió el sólido restante con éter dietílico (10 ml), se separó por filtración, se lavó con éter dietílico (3 x 5 ml) y se secó durante 3 h a vacío a 40 °C para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (820 mg, 91 %). EM (IE): 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 sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 372,2278 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

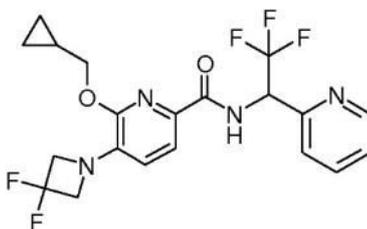
20 **(2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 503173-14-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 436,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 224

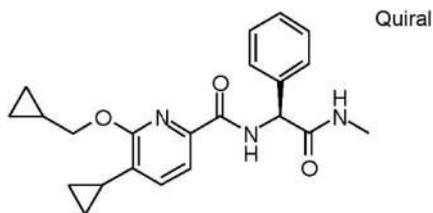
30 **(2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 503173-14-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

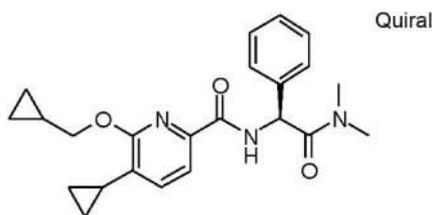
40 **((-)-metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de (α R)- α -amino-N-metil-bencenoacetamida (1:1) (CAN 97549-10-5) como materiales de partida. Se produjo racemización durante la síntesis y se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 380,1968 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -6,0°.

Ejemplo 226

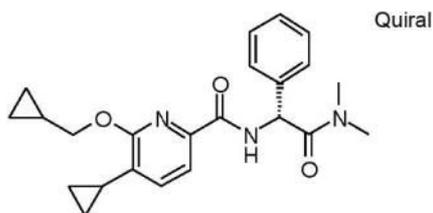
((+)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de (α R)- α -amino-N,N-dimetil-bencenoacetamida (1:1) (CAN 129157-29-5) como materiales de partida. Se produjo racemización durante la síntesis y se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 394,2120 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +44,4°.

Ejemplo 227

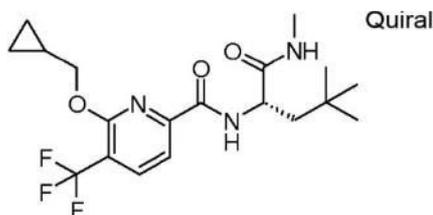
((-)-dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de (α R)- α -amino-N,N-dimetil-bencenoacetamida (1:1) (CAN 129157-29-5) como materiales de partida. Se produjo racemización durante la síntesis y se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 394,2126 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -44,9°.

Ejemplo 228

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

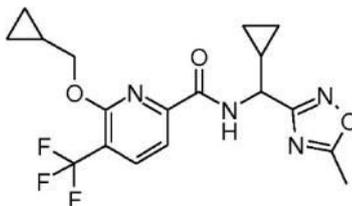


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-

piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 402,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 229

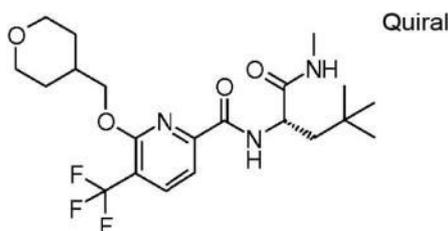
[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



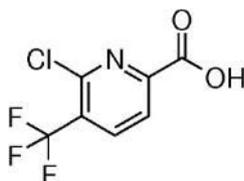
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e)) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 397,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 230

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoyl-butil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

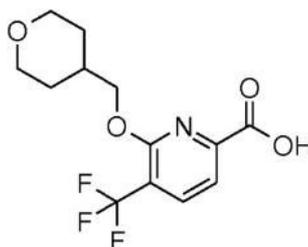


a) ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 125 b), usando 6-cloro-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (ejemplo 113 c) como material de partida. EM (IE): m/e = 223,9 [M-H].

b) ácido 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico



Se disolvieron ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico (330 mg, 1,46 mmol) e hidróxido de potasio en polvo (328 mg, 5,85 mmol) en DMSO (9 ml). Se agitó la solución durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (170 mg, 170 µl, 1,46 mmol; CAN 14774-37-9). Se agitó la mezcla durante 1 d a temp. ambiente, se vertió en agua helada/salmuera/HCl 1 N (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua helada/salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido gris (385 mg, 86 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación

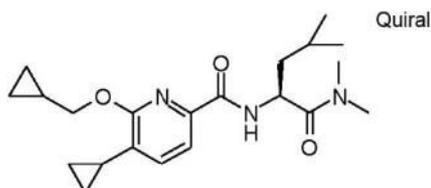
adicional. EM: 304,0 [M-H]⁻.

c) ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 446,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 231

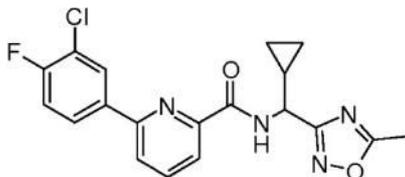
((S)-1-dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



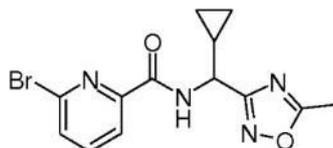
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de (2S)-2-amino-N,N,4-trimetil-pentanamida (1:1) (CAN 207595-81-1) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 374,2240 (M+H)⁺.

Ejemplo 232

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



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



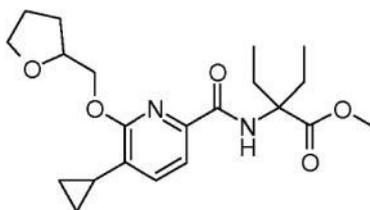
Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico (CAN 21190-87-4) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 97 %, 337,0289 (M+H)⁺.

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

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 177b, usando [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 232a) y ácido *B*-(3-cloro-4-fluorofenil)-borónico (CAN 144432-85-9) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 387,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 233

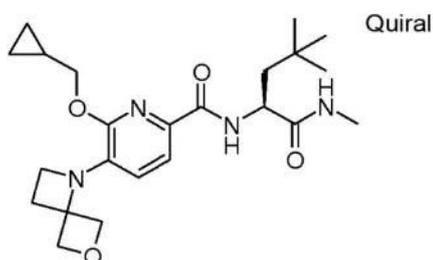
éster metílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico



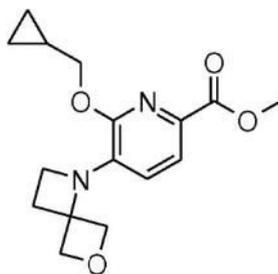
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-
 5 ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN 92398-54-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 391,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 234

10 **((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**

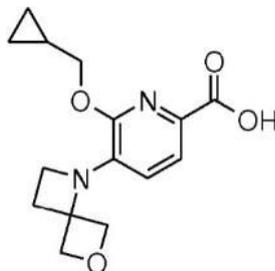


15 a) éster metílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32 a), usando éster metílico del ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y 6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptano, sal de oxalato (CAN 1359655-43-8) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 305,0 [M+H]⁺.

b) ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 125 b), usando éster metílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico como material de partida. EM (IE): m/e = 289,0 [M-H]⁻.

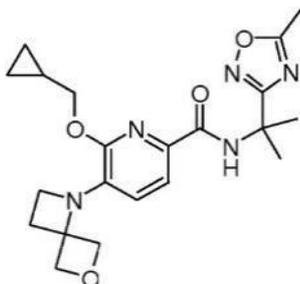
30 c) ((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptan-1-il)picolínico y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales

de partida. EM (IE): m/e = 431,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 235

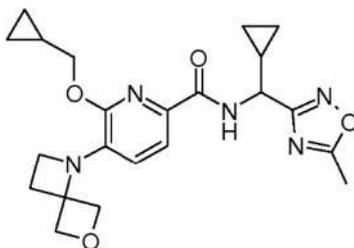
5 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-**
espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptan-1-il)picolínico (ejemplo 234 b) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 414,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 236

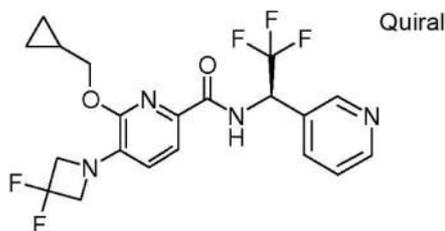
15 **[ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-**
espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptan-1-il)picolínico (ejemplo 234 b) y ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38 e) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 237

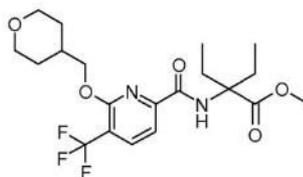
30 **((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-**
carboxílico



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etilamina (CAN 1212813-98-3) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 238

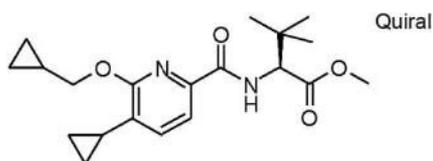
40 **éster metílico del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-**
butírico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinico (ejemplo 230 b) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN 92398-54-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 433,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 239

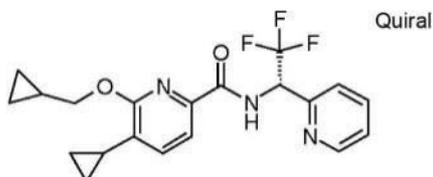
éster metílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato del éster metílico de 3-metil-L-valina (1:1) (CAN 63038-27-7) como materiales de partida, EM (ESI) 361,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 240

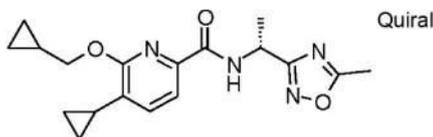
((-)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α-(trifluorometil)-2-piridinmetanamina (CAN 503173-14-6) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (S)-(-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 392,1950 (M+H)⁺; α_D²⁰ (MeOH) = -91,1°.

Ejemplo 241

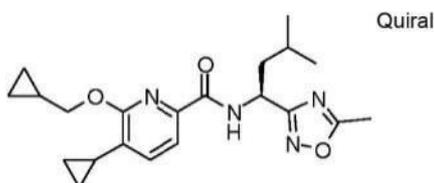
[(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153834-40-2) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 98,1 %, 343,1767 (M+H)⁺, α_D²⁰ (MeOH) = -28,2°.

Ejemplo 242

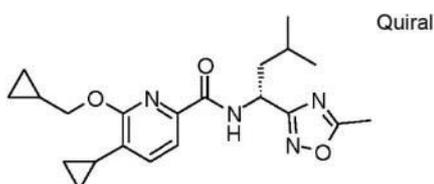
[(+)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155538-06-9) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 8 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 385,2234 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +22,5°.

Ejemplo 243

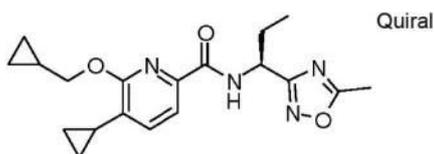
[(-)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155538-06-9) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 8 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 385,2234 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -24,8°.

Ejemplo 244

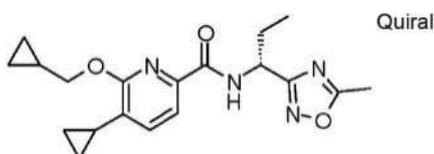
[(+)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de α -etil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN 111997-68-3) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 8 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 98,5 %, 357,1925 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +36,7°.

Ejemplo 245

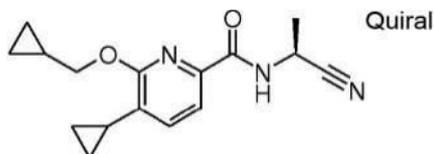
[(-)-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de α -etil-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN 111997-68-3) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 8 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 357,1913 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -35,1°.

Ejemplo 246

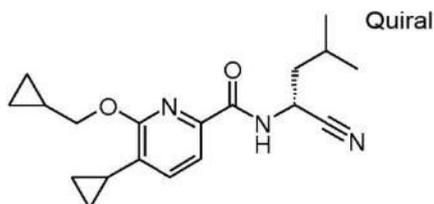
5 **((-)-ciano-metil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y monohidrato de 2-amino-propanonitrilo (CAN 2134-48-7) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 15 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 286,1552 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -9,6°.

Ejemplo 247

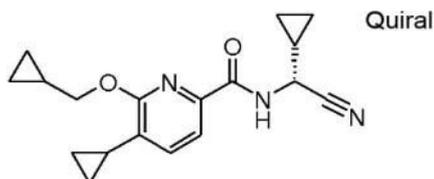
15 **((-)-1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 2-amino-4-metil-pentanonitrilo (CAN 65451-12-9) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 15 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 328,2026 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -8,0°.

Ejemplo 248

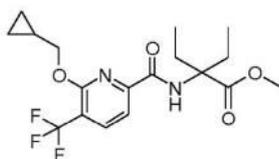
25 **((+)-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α -amino-ciclopropanoacetnitrilo (CAN 149357-92-6) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 312,1706 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +9,0°.

Ejemplo 249

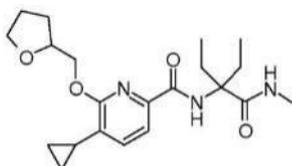
35 **éster metílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico**



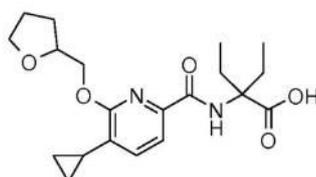
40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN 92398-54-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 389,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 250

5 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



10 a) ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico



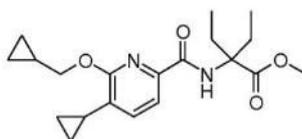
15 Se disolvieron 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de metilo (60 mg, 154 μmol , ejemplo 233) e hidróxido de litio hidratado (7,74 mg, 184 μmol) en una mezcla de THF (600 μl) y agua (150 μl). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temp. ambiente. Se añadió hidróxido de sodio adicional (24,6 mg, 614 μmol) y se continuó agitando a 70 °C durante 3 d adicionales. Se vertió la mezcla en agua helada/salmuera/HCl 1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua helada/salmuera (25 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título (49 mg, 85 %) como un sólido ceroso amarillo claro. EM: 375,3 [M-H]⁻.

20 b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico y clorhidrato de metanamina como materiales de partida, EM (IE): m/e = 390,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 251

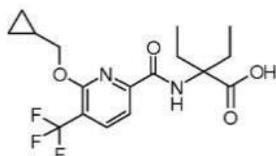
30 éster metílico del ácido 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



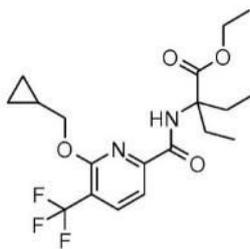
35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de éster etílico del ácido 2-amino-2-etil-butanoico (1:1) (CAN 70974-26-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 361,2120 (M+H)⁺.

Ejemplo 252

40 ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



a) 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



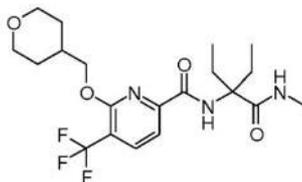
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 403,4 [M+H]⁺.

10 b) ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico

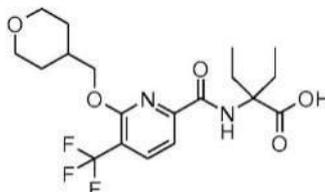
Se disolvió 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo (62 mg, 154 μmol) en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (616 μl, 616 μmol), THF (600 μl) y MeOH (600 μl). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 d, se vertió en agua helada/salmuera/HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua helada/salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (58 mg, cuant.) como un sólido amarillo claro. 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**



25 a) ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), usando 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoato de metilo (ejemplo 238) como material de partida. EM (IE): 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 sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico y clorhidrato de metanamina como materiales de partida. EM (IE): m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 254

40 **éster etílico del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-**

butírico

- 5 a) ácido 6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico



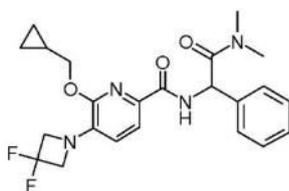
10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 230 b), usando ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico y (tetrahidrofuran-2-il)metanol (CAN 97-99-4) como materiales de partida. EM: 290,0 [M-H]⁻.

b) éster etílico del ácido 2-etil-2-[[6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-amino]-butírico

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 255

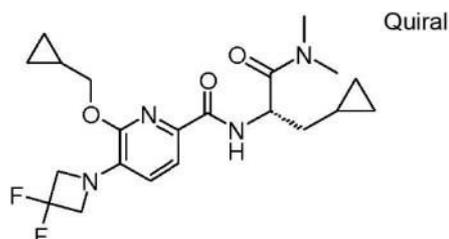
20 **(dimetilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetil-2-fenilacetamida (CAN 1214036-19-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 445,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

30 **((S)-2-ciclopropil-1-dimetilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



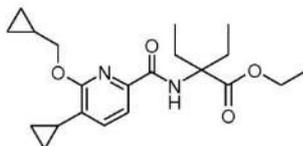
35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-

azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropil-N,N-dimetilpropanamida (ejemplo 222 b) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 423,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 257

5

éster etílico del ácido 2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico

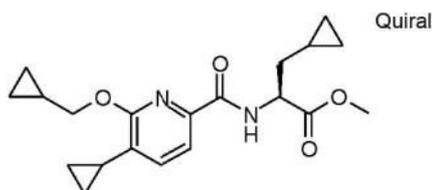


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 375,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 258

15

éster metílico del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico



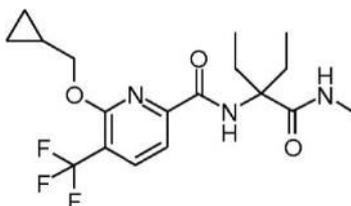
20

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de éster metílico del ácido (αS)-α-amino-ciclopropanopropanoico (1:1) (CAN 206438-31-5) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 359,153 (M+H)⁺.

Ejemplo 259

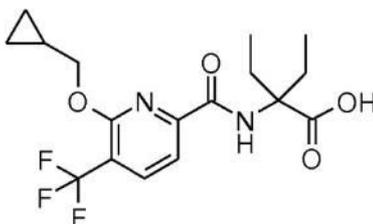
25

(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 sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), usando 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)-2-etilbutanoato de metilo (ejemplo 249) como material de partida. EM (IE): m/e = 373,1 [M-H].

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

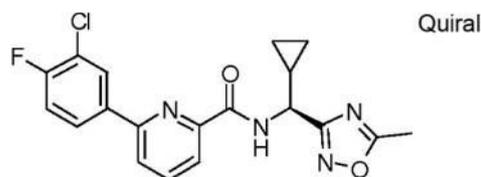
40

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-

(trifluorometil)picolinamido)-2-etilbutanoico y clorhidrato de metanamina como materiales de partida. EM (IE): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

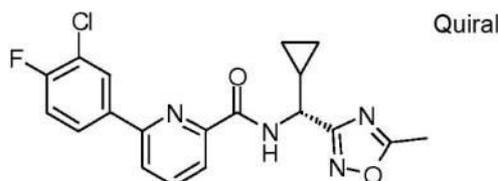
[(-)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del racemato (ejemplo 232) en Reprosil Chiral NR usando heptano/2-propanol al 30 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-); EM (IE) 387,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 261

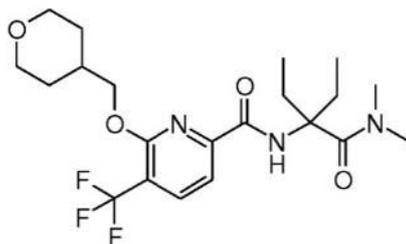
[(+)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del racemato (ejemplo 232) en Reprosil Chiral NR usando heptano/2-propanol al 30 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+); EM (IE) 387,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 262

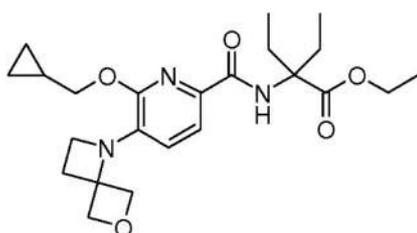
(1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-etil-2-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico (ejemplo 253 a) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida. EM (IE): m/e = 463,4 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 263

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



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 234 b) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

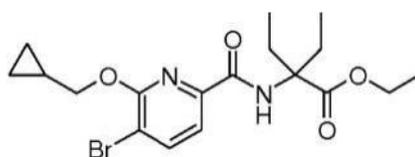
(1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-etil-2-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolinamido)butanoico (ejemplo 253 a) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida. EM (IE): m/e = 432,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 265

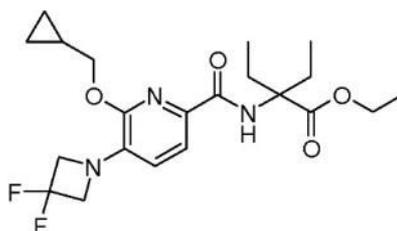
éster etílico del ácido 2-[(5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9 d) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 415,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

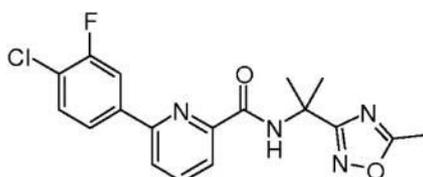
éster etílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico



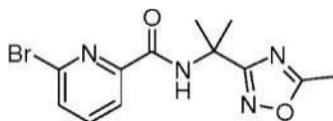
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 69 a, usando 2-(5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo (ejemplo 265) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 267

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



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



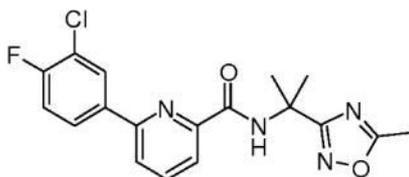
5 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico (CAN 21190-87-4) y clorhidrato de $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (1:1) (CAN 1240526-27-5) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 85 %, 325,0293 (M+H)⁺.

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

15 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 177b, usando [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 267a) y ácido *B*-(4-cloro-3-fluorofenil)-borónico (CAN 137504-86-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 375,1017 (M+H)⁺.

Ejemplo 268

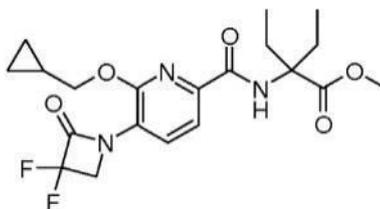
20 **[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 267b, [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 267a) y ácido *B*-(3-cloro-4-fluorofenil)-borónico (CAN 144432-85-9) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 91 %, 375,1018 (M+H)⁺.

Ejemplo 269

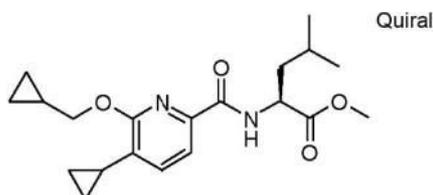
30 **éster metílico del ácido 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico**



35 Se aisló el compuesto del título con un rendimiento menor de un 1 % en una reacción combinando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de metilo (CAN 92398-54-4) como materiales de partida de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se cree que se contaminó el ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico con una pequeña cantidad de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-2-oxo-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico; EM (IE): m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 270

éster metílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico



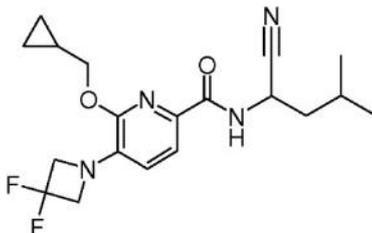
45

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de éster metílico de L-leucina (1:1) (CAN 7517-19-3) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 361,2120 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 271

(1-ciano-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



10

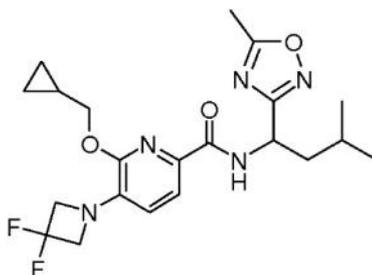
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanonitrilo (CAN 72177-82-3) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 379,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 272

[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

20



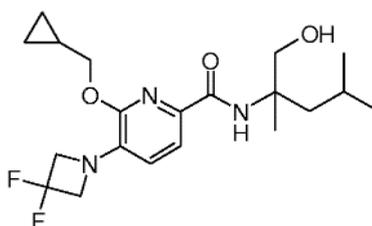
25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 115538-06-9) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 436,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 273

(1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

30



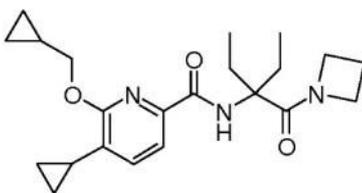
35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (CAN 13893-55-5) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 398,1 [M+H]⁺.

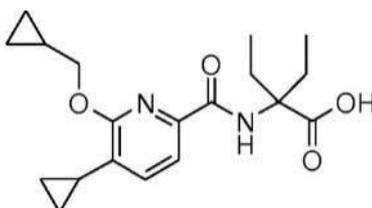
Ejemplo 274

[1-(azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

40



a) ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico



5

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), usando 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo (ejemplo 257) como material de partida. EM (IE): m/e = 347,1 [M+H]⁺.

10

b) [1-(azetidina-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

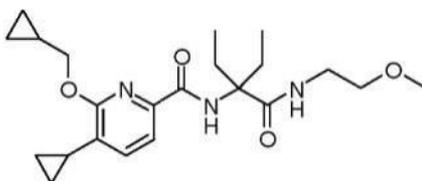
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico y azetidina (CAN 503-29-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 386,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 275

[1-etil-1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

20



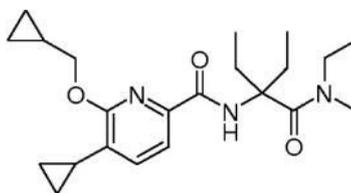
25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 274 a) y 2-metoxietanamina (CAN 109-85-3) como materiales de partida. EM (IE): 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

30



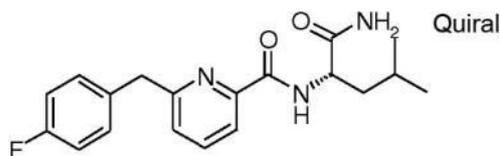
35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 274 a) y *N*-metiletanamina (CAN 624-78-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 277

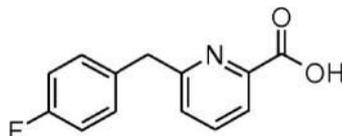
((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

40



a) ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico

5



Se disolvieron 6-(4-fluorobencil)picolinonitrilo (24 mg, 113 μmol ; CAN 1237431-32-1) e hidróxido de sodio en polvo (18,1 mg, 452 μmol) en agua (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 2,5 h. Se añadió hidróxido de sodio en polvo adicional (18,1 mg, 452 μmol) y se continuó calentando durante otras 2,5 h. Se vertió la mezcla de reacción en 25 ml de hielo/HCl 0,1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua helada/salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (21 mg, 80 %) como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IE): $m/e = 230,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

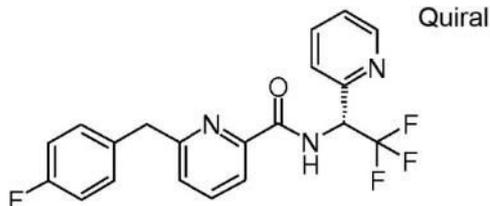
10

15 b) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 344,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 278**

((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

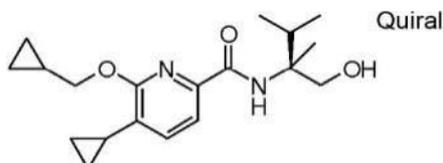


25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico (ejemplo 277 a) y clorhidrato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 1228565-87-4) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 390,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **Ejemplo 279**

((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

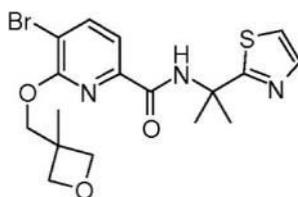


35

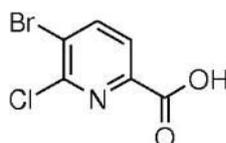
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y (2S)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 956102-64-0) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 333,2175 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 280**

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



a) ácido 5-bromo-6-cloropicolínico



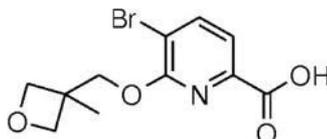
5

En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml se suspendió 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (CAN 185017-72-5) (4,0 g, 19,4 mmol) en H₂O (160 ml) para dar una suspensión incolora. En agitación, se añadieron dodecilsulfato de sodio (64 mg, 222 μmol) y KMnO₄ (9,19 g, 58,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 18 h. A continuación se enfrió la reacción hasta TA y se añadieron gota a gota 100 ml de solución de NaHSO₃ (40 %) con enfriamiento en baño de hielo (decoloración). Se formó un precipitado blanco y se agitó la mezcla otros 30 min. Se acidificó la mezcla de reacción con 120 ml de HCl 2 N seguido de extracción con acetato de etilo (2x200 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró a vacío para dar un sólido blanco que contenía una mezcla de material de partida y el producto. Se disolvió el sólido en 50 ml de TBME/THF 9:1 y en agitación se añadieron 15 ml de NaOH 2 N lo que formó una suspensión. A continuación se extrajo la suspensión con 100 ml de agua. Se lavó la capa acuosa con 50 ml de TBME. Se acidificó la capa acuosa con 20 ml de HCl 2 N que, a continuación, se extrajo con una mezcla de TBME/THF 9:1 (2x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,8 g, 39 %) como un sólido blanco; EM (CL/EM): 235,9 [M-H]⁺.

15

20

b) ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



A una solución de ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (ejemplo 280a) (0,75 g, 3,17 mmol) en DMF seca (18 ml) en argón se le añadió (3-metiloxetan-3-il)-metanol (389 mg, 3,81 mmol) y NaH (279 mg, 6,98 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min hasta que cesó la liberación de gas. A continuación se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se vertió la solución en un embudo de decantación con 10 ml de solución ac. de HCl 1,0 M. Después de la extracción, se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (260 mg, 27 %), EM (IE): m/e = 302,0 [M+H]⁺.

25

30

35

c) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

35

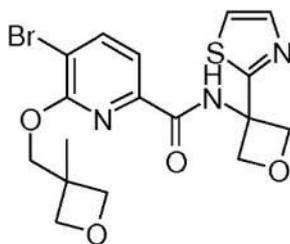
A una solución de ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 280b) (30 mg, 100 μmol) en DMF seca (1 ml) se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (29,1 mg, 105 μmol) y base de Hünig (52,4 ul, 300 umol). Se agitó la reacción a t.a. durante 30 min, seguido de adición de α,α-dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) (14,2 mg, 100 μmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se siguió por CL-EM. Cuando se finalizó la reacción, se realizó directamente la purificación por HPLC preparativa sin ningún procedimiento complementario para dar el compuesto del título (9,8 mg, 23 %). EM (IE): m/e = 425,9 [M+H]⁺.

40

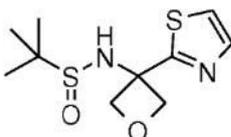
Ejemplo 281

45

(3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



a) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico

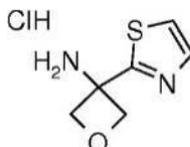


5

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio en hexanos (1,6 M, 2,5 ml, 3,99 mmol) a una solución de tiazol (364 mg, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -78 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de 2-metil-n-(oxetan-3-iliden)propano-2-sulfonamida (CAN 1158098-73-7) (500 mg, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) a -78 °C. Se agitó la solución de reacción durante 30 min adicionales a -78 °C antes de que se calentara hasta 22 °C, y a continuación se desactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación, se repartió la mezcla de reacción bruta entre agua y acetato de etilo. Además se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. Se lavaron las capas combinadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó la solución lavada con sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 40 %-hexanos, en gradiente hasta acetato de etilo al 100 %, irrigando a continuación con metanol al 10 %-diclorometano) para dar el compuesto del título (495 mg, 67 %). EM (IE): m/e = 261,0 [M+H]⁺.

b) clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina

20



Se añadió una solución 4,0 M de ácido clorhídrico (117 µl, 467 µmol) en dioxano a una solución de (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (ejemplo 281a) (81 mg, 311 µmol) en metanol (0,5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min antes de que se retiraran los disolventes a presión reducida. Se trituró el sólido blanco resultante con éter dietílico y se separó por filtración. Se lavó además el sólido con éter dietílico y se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 70 %) como un sólido blanco, EM (IE): m/e = 157,1 [M+H]⁺.

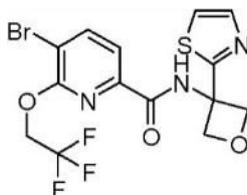
c) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 280b) y clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 440,4 [M+H]⁺.

35

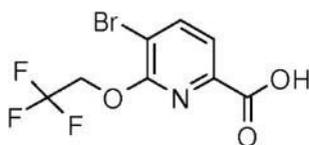
Ejemplo 282

(3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



40

a) ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se combinaron ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (433 mg, 1,83 mmol) e hidróxido de potasio en polvo (411 mg, 7,32 mmol) con DMSO (1,9 ml) para dar una solución incolora que se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (275 mg, 198 μ l, 2,75 mmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Dado que se finalizó la reacción, se añadieron 0,75 equivalentes más de 2,2,2-trifluoroetanol y se agitó la reacción 48 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 M/agua helada (1 x 20 ml), se extrajo con iPrOAc (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre Na_2SO_4 y se filtró, se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco después de la recristalización a partir de CH_2Cl_2 y heptano (409 mg, 1,36 mmol, rendimiento de un 74,4 %), EM (IE): m/e = 299,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 283

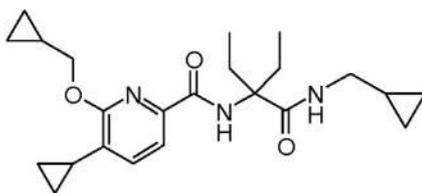
20 **(2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 35272-15-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 460,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 284

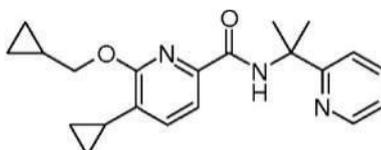
30 **[1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 274 a) y ciclopropilmetanamina (CAN 2516-47-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 285

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



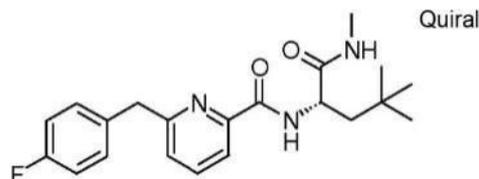
45 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-

piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α,α -dimetil-2-piridinmetanamina (CAN 52568-28-2) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 352,2021 (M+H)⁺.

Ejemplo 286

5

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

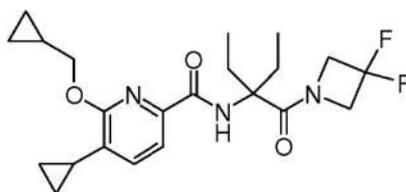


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico (ejemplo 277 a) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 372,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 287

15

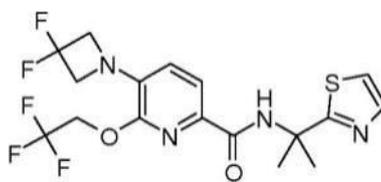
[1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 274 a) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 422,0 [M+H]⁺.

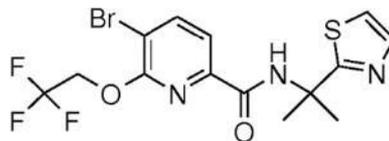
Ejemplo 288

(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



30

a) (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 282a) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 424,3 [M+H]⁺.

40 b) (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

A una solución de (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 288a) (63,6 mg, 150 μ mol) en tolueno seco (1 ml) se le añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (21,4 mg, 165 μ mol), BINAP (9,34 mg, 15,0 μ mol), Pd(OAc)₂ (3,37 mg, 15,0 μ mol) y Cs₂CO₃ (122 mg, 375 μ mol). Se agitó la reacción a 120 °C durante la noche y se controló por CL-EM. Evaporación de los compuestos volátiles, se redisolvió

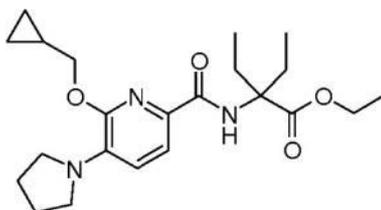
45

el residuo en DMF y directamente se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21 mg, 48 μmol , 32 %), EM (IE): $m/e = 437,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 289

5

éster etílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico

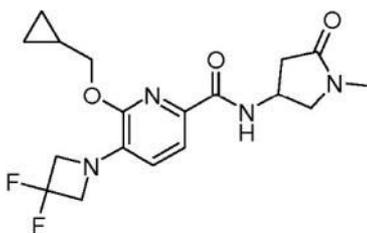


10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32 a, usando éster etílico del ácido 2-[(5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico (ejemplo 265) y pirrolidina (CAN 123-75-1) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 404,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 290

15

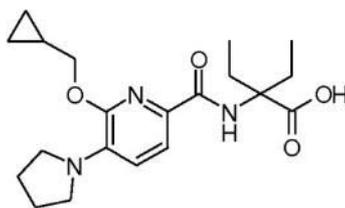
(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (CAN 1228838-07-0) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 381,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 291

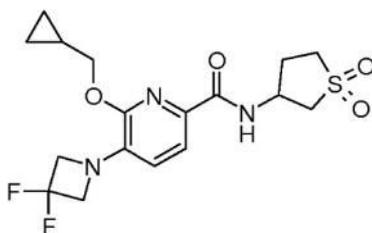
ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico



30 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b, se trató éster etílico del ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico (ejemplo 289) con hidróxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 376,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292

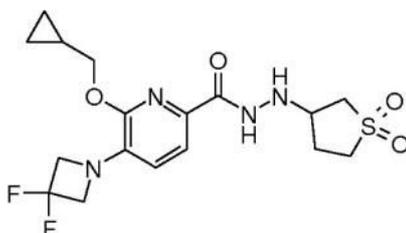
(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ ⁶-tiofen-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina (CAN 6338-70-1) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 402,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 293

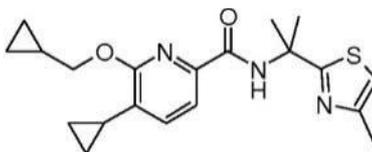
10 **N'-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tíofen-3-il)-hidracida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



15 Se disolvieron ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (10 mg, 35,2 μmol, ejemplo 69 b), clorhidrato de 3-sulfanilhidracina (6,34 mg, 42,2 μmol; CAN 1004-15-5), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (10,8 mg, 70,4 μmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,1 mg, 70,4 μmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,2 mg, 24,6 μl, 141 μmol) en DMF (100 μl). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 d a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1 M/agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua helada (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 23 mg de producto bruto que se purificó por CCF preparativa (gel de sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 2:1, elución con EtOAc) para dar el compuesto del título (5 mg, 34 %) como un aceite incoloro. EM (IE): m/e = 417,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 294

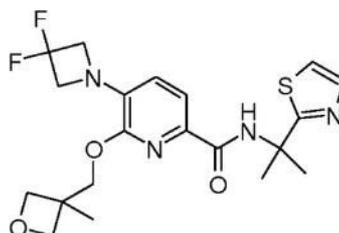
25 **[1-metil-1-(4-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α,α,5-trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1155530-59-8) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 97 %, 372,1742 (M+H)⁺.

Ejemplo 295

35 **(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**

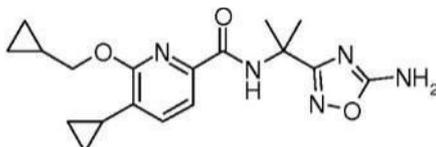


40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 288b, usando (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del

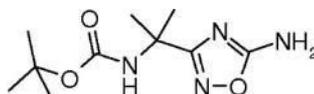
ácido 5-bromo-6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 281c) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina como materiales de partida, EM (IE): m/e = 439,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 296

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

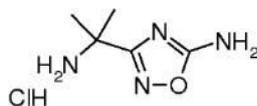


a) éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbámico



A una solución incolora de éster *tert*-butílico del ácido [1-(*N*-hidroxicarbamidoil)-1-metil-etil]-carbámico (CAN 1251430-04-2, 5,9 g, 27,2 mmol) en DMF (11,8 ml) y en una atmósfera de gas inerte se le añadió 1-piperidincarbonitrilo (CAN 1530-87-6) con agitación (3,29 g, 3,46 ml, 29,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción y se agitó durante 2,5 horas a 130 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió agua helada (400 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x200 ml), se lavaron las fases orgánicas con agua helada (200 ml), se combinaron, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/*n*-heptano como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,0 g, 76 %); CL-EM (área de pico UV/ESI) 83 %, 243,1453 (M+H)⁺.

b) clorhidrato de 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamina (1:1)



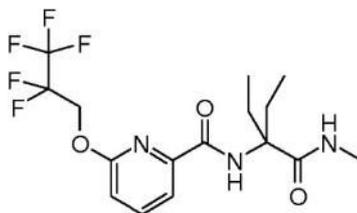
A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil]-carbámico (1,6 g, 6,6 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 6,6 ml, 26,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se secó aplicando alto vacío a 40 °C durante 4 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,2 g, cuant.); CL-EM (área de pico UV/ESI) 99,9 %, 143,0927 (M+H)⁺.

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

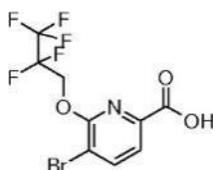
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de 3-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamina (1:1) (ejemplo 296b) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 98 %, 358,1879 (M+H)⁺.

Ejemplo 297

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico

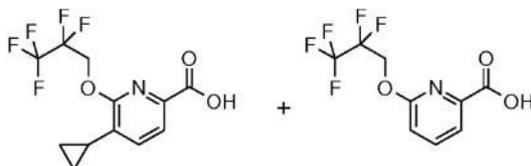


a) ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico



Se combinaron ácido 5-bromo-6-cloro-2-piridincarboxílico (CAN 959958-25-9; 0,6 g, 2,54 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (712 mg, 6,34 mmol) con DMF (30 ml) y THF (10 ml) para dar una suspensión amarilla. A esta suspensión se le añadió 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol (CAN 422-05-9; 3,01 g, 2 ml, 20,1 mmol) y se calentó la mezcla hasta 140 °C durante 20 horas. Después de enfriar se vertió la mezcla en acetato de etilo (75 ml) y se lavó la mezcla combinada con HCl frío 1 M (1x10 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) y se purificó además por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,176 g, 20 %) como un sólido blanquecino; EM (IE) 350,1 (M+H)⁺.

b) ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico



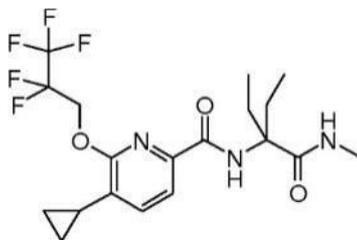
Se combinaron acetato de paladio(II) (2,44 mg, 10,9 μmol), butilbis(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-fosfina, (5,8 mg, 16,3 μmol), (7-4)-ciclopropiltrifluoro-borato(1-) de potasio (1:1) (80 mg, 543 μmol) y carbonato de cesio (531 mg, 1,63 mmol) para dar un sólido blanco. A este sólido se le añadió una solución de ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico (190 mg, 543 μmol) en tolueno (4,8 ml) y agua (532 μl) (evacuada e irrigada con argón) a través de un tapón con membrana de goma. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se agitó durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml), se vertió en una mezcla de agua helada/salmuera/HCl 1 N (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas con 200 ml de agua helada/salmuera, se combinaron, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo) para obtener 195 mg de una mezcla 1/1 de ambos productos como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

c) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida, se aisló el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 398,1488 (M+H)⁺.

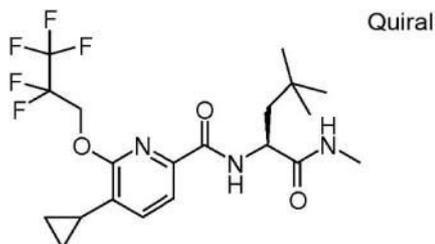
Ejemplo 298

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida, se aisló el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área de pico UV/ESI) 97 %, 438,1810 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico

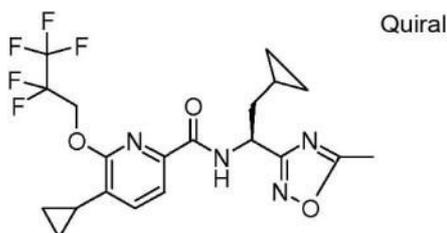
5

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida, se aisló el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 452,1962 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 300**[(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**

15



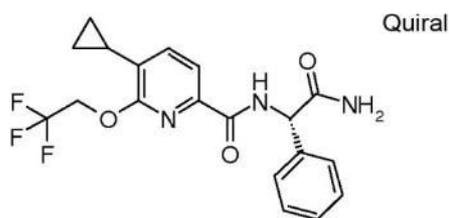
20

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando la mezcla de ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico y ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 297b) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e) como materiales de partida, se aisló el producto por HPLC preparativa; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 461,1607 (M+H)⁺.

25

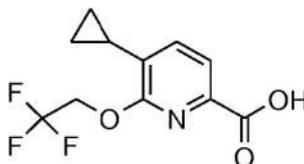
Ejemplo 301**((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**

30



30

a) ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



35

En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se combinaron Pd(OAc)₂ (15,7 mg, 70,0 μmol), butil-1-adamantilfosfina (37,6 mg, 105 μmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (523 mg, 3,53 mmol), carbonato de cesio (3,42 g, 10,5 mmol) y ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinico (ejemplo 282a) (1,05 g, 3,5 mmol). Se evacuó el matraz a vacío y se irrigó con argón tres veces, seguido de adición de una mezcla de tolueno (25 ml)/H₂O (3 ml) a través de un tapón con membrana de goma. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C, se agitó durante 20 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Evaporación de compuestos volátiles a vacío y se redisolvió el

residuo en acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 M (12,5 ml). Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, MeOH del 0 % al 5 % en DCM) para dar el compuesto del título (530 mg, 58 %). EM (IE): m/e = 262,2 [M+H]⁺.

5

b) ((S)-carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y clorhidrato de (S)-2-amino-2-fenil-acetamida (CAN 60079-51-8) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 394,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 302

(2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

15



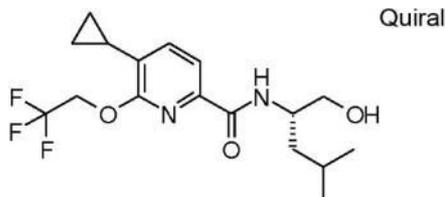
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 35272-15-2) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 420,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 303

((S)-1-hidroxi-metil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

25



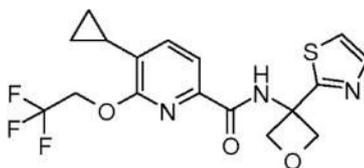
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y L-leucinol (CAN 17016-87-4) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 361,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 304

(3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

35



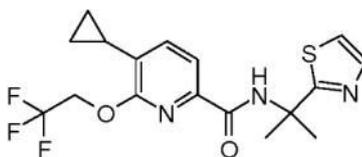
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (ejemplo 281b) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 400,1 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 305

(1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

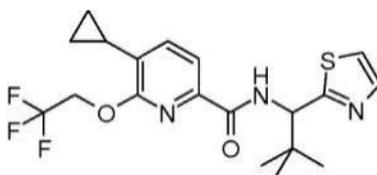
45



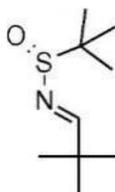
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 301a) y α,α -dimetil-2-tiazolmetanamina (ejemplo 12c) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 386,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 306

(2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

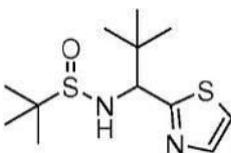


a) (E)-N-(2,2-dimetilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de pivalaldehído (2 g, 2,56 ml, 23,2 mmol) en diclorometano seco (150 ml) en atmósfera de argón se le añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (3,38 g, 27,9 mmol) y etóxido de titanio(IV) (6,36 g, 5,84 ml, 27,9 mmol) para dar una solución incolora. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche y se desactivó por adición lenta de agua mientras se agitaba todavía la reacción hasta que se formó un precipitado. A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite. Se extrajo el filtrado con agua, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (3,6 g, 82 %) como un aceite bruto. Se usó el producto bruto sin ninguna purificación adicional para la siguiente etapa, EM (IE): m/e = 190,3 [M+H]⁺.

b) N-(2,2-dimetil-1-(tiazol-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de tiazol (247 mg, 206 μ l, 2,91 mmol) en 10 ml de THF seco en argón a -73 °C se le añadió lentamente una solución 1,6 M de BuLi en hexano (1,82 ml, 2,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -75 °C durante 30 min y se añadió una solución de (E)-N-(2,2-dimetilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ejemplo 306a) (500 mg, 2,64 mmol) en 5 ml de THF seco. Se agitó la mezcla de reacción a -75 °C durante 30 min, a continuación se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se desactivó la reacción por la adición de unas pocas gotas de agua, se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo, y a continuación se extrajo la solución con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (666 mg, 92 %) como un aceite naranja oscuro bruto. Se usó el producto bruto sin ninguna purificación adicional, EM (IE): m/e = 275,2 [M+H]⁺.

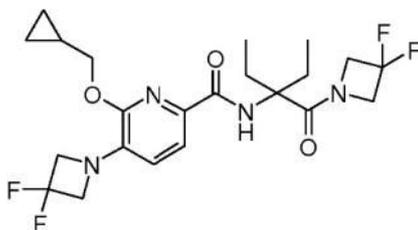
c) (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución de N-(2,2-dimetil-1-(tiazol-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ejemplo 306c) (666 mg, 2,43 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (3,03 ml, 12,1 mmol) para dar una solución rojo claro. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h y a continuación se evaporó la reacción hasta sequedad. Se trituró el sólido bruto en éter dietílico, se separó por filtración y se secó en alto vacío para dar el compuesto del título (346 mg, 69 %) como un sólido blanquecino que se usó para sintetizar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 280c, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo

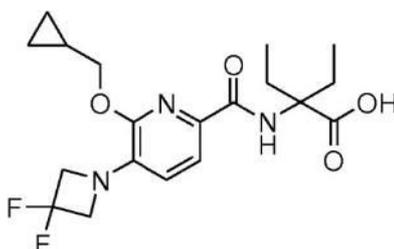
301a) como material de partida, EM (IE): $m/e = 414,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 307

- 5 **[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**



- 10 a) ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico



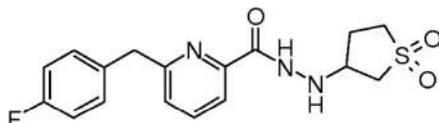
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trató éster etílico del ácido 2-{{6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-2-etil-butírico (ejemplo 266) con hidróxido de sodio para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. EM: 396,2 [M-H].

- 20 b) [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

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-2-etilbutanoico y 3,3-difluoroazetidina (CAN 679431-52-8) en el producto del título. EM (IE): $m/e = 471,4 [M-H]$.

Ejemplo 308

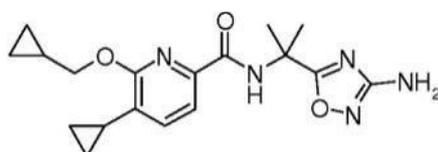
N'-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-hidracida del ácido 6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico



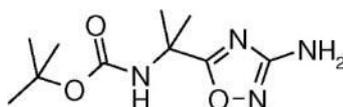
- 30 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 6-(4-fluorobencil)picolínico (ejemplo 277 a) y clorhidrato de 3-sulfanilhidracina (CAN 1004-15-5) en el producto del título. EM (IE): $m/e = 364,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 309

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

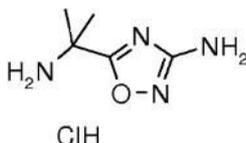


- 40 a) éster *terc*-butílico del ácido [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-carbámico



5 A una solución incolora de *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2-metil-alanina (CAN 30992-29-1; 1,0 g, 4,92 mmol) en DMF (24 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (3,07 g, 5,9 mmol) y DIEA (1,72 ml, 4,9 mmol), y se agitó la solución amarillo pálido resultante en argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota esta mezcla durante 40 minutos a una suspensión de sulfato de hidroxiguanidina monohidratado (3,93 g, 14,8 mmol), DIEA (2,6 ml, 7,4 mmol), y tamices moleculares (4 Å, 2 g) en DMF (35 ml) en argón, sin exceder la temperatura de 25 °C. Una vez que se finalizó la adición, se añadieron otros 2 g de tamices moleculares y se agitó la mezcla de reacción (suspensión amarillo pálido) durante 1,5 horas en argón a temperatura ambiente, a continuación se agitó a 130 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se filtró la mezcla a través de Celite®. Se concentró el filtrado a vacío (bomba HV) y se agitó enérgicamente el residuo con 2-metoxi-2-metilpropano (40 ml) y NaOH 1 N (40 ml) durante 20 h. Se separaron las fases; se lavó la fase acuosa con 2-metoxi-2-metilpropano (2x10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, a continuación se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para dar el compuesto del título (106 mg, 8,9 %), que se usó sin purificación adicional.

b) clorhidrato de 5-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamina (1:1)



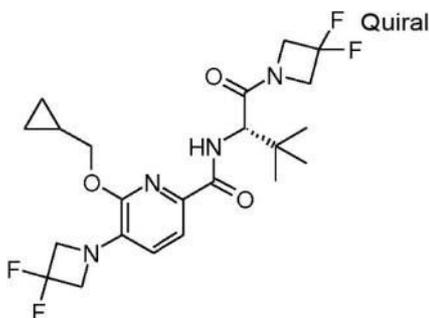
20 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [1-(3-amino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-metil-etil]-carbámico (100 mg, 0,41 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 0,41 ml, 1,65 mmol) y se agitó la mezcla de reacción 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se secó aplicando alto vacío a 40 °C durante 4 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, cuant.); CL-EM (área de 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

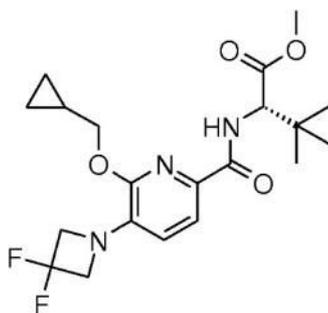
30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de 5-(1-amino-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilamina (1:1) (ejemplo 309b) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 358,1872 (M+H)⁺.

Ejemplo 310

35 [(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

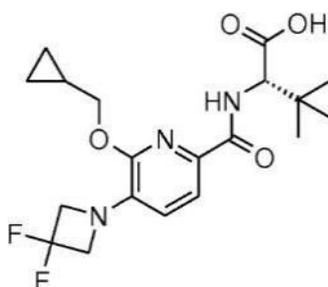


40 a) (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (CAN 63038-27-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 412,3 [M+H]⁺.

b) ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoico



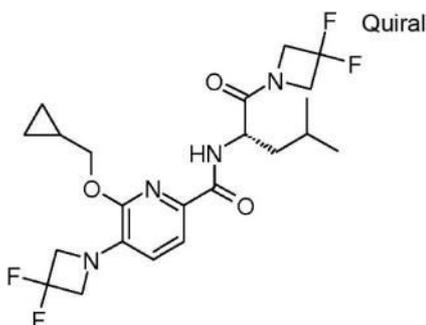
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponificó (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo con hidróxido de litio para obtener el compuesto del título. EM (IE): m/e = 396,1 [M-H]⁻.

15 c) [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico

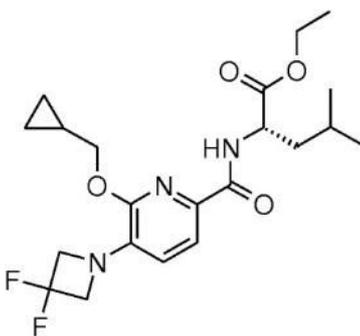
20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-3,3-dimetilbutanoico y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 473,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 311

25 [(S)-1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carboxílico

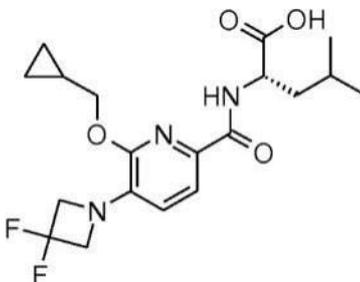


30 a) (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de (S)-2-amino-4-metilpentanoato de etilo (CAN 2743-40-0) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 426,3 [M+H]⁺.

b) ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoico



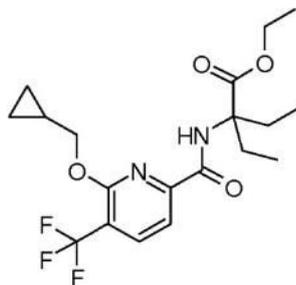
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponificó (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo con hidróxido de litio para obtener el compuesto del título. EM (IE): m/e = 396,3 [M-H].

15 c) [(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 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamido)-4-metilpentanoico y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 473,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 312

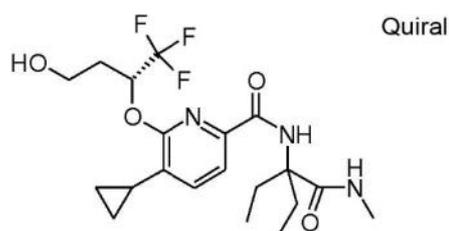
25 **éster etílico del ácido 2[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico**



30 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (ejemplo 113 d) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) en el producto del título. EM (IE): m/e = 403,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 313

35 **(1-etil-1-metilcarbamoi-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico**



a) ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



5

Se combinaron ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridincarboxílico (CAN 1211530-95-8; 100 mg, 506 μ mol), (R)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (219 mg, 1,52 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (114 mg, 1,01 mmol) con DMF (2 ml) para dar una suspensión blanca. Se calentó la mezcla de reacción hasta 140 °C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar se vertió la mezcla en HCl 1 M frío (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se combinaron las fases, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12 mg, 7,8 %) y su regioisómero; EM (IE) 304,2 (M+H)⁺.

10

b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico

15

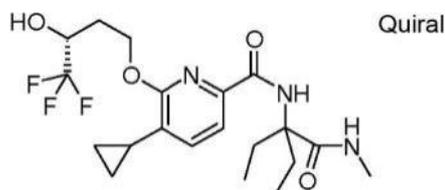
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 313a) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (IE) 432,4 (M+H)⁺.

20

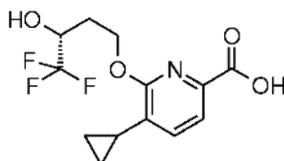
Ejemplo 314

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico

25



a) ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



30

Se combinaron ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridincarboxílico (CAN 1211530-95-8; 100 mg, 506 μ mol), (R)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (219 mg, 1,52 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (114 mg, 1,01 mmol) con DMF (2 ml) para dar una suspensión blanca. Se calentó la mezcla de reacción hasta 140 °C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar se vertió la mezcla en HCl 1 M frío (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se combinaron las fases, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (8 mg, 5,2 %) y su regioisómero; EM (IE) 304,2 (M+H)⁺.

35

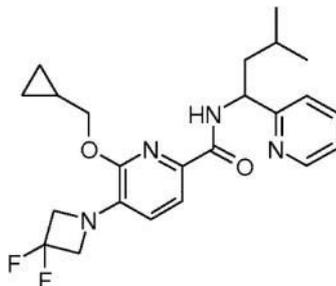
b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico

40

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-((R)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 314a) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (IE) 432,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 315

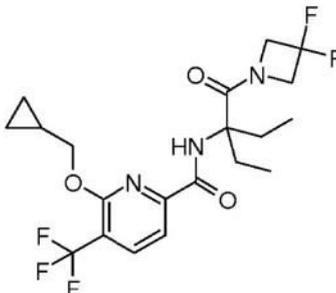
(3-metil-1-piridin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(piridin-2-il)butan-1-amina (CAN 825647-69-6) en el producto del título. EM (IE): m/e = 431,4 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 316

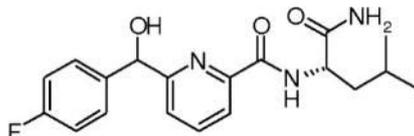
[1-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-1-etil-propil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico



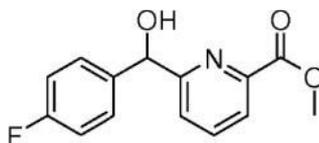
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 2-[(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-2-etil-butírico (ejemplo 252 b) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) en el producto del título. EM (IE): m/e = 450,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 317

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico



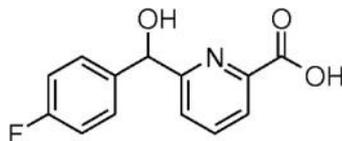
a) 6-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]picolinato de metilo



Se agitó una suspensión de (6-bromopiridin-2-il)(4-fluorofenil)metanol (1 g, 3,54 mmol; CAN 875562-77-9), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (174 mg, 0,06 eq.; CAN 95464-05-4) y trietilamina (464 mg, 639 μl, 4,6 mmol) en metanol (10 ml) en una autoclave a una presión de monóxido de carbono

de 7 MPa (70 bar) a 110 °C durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 70 g, EtOAc del 20 % al 60 % en heptano) para dar el compuesto del título (853 mg, 92 %) como un aceite amarillo pálido. EM (IE): m/e = 262,0 [M+H]⁺.

5 b) ácido 6-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)picolínico



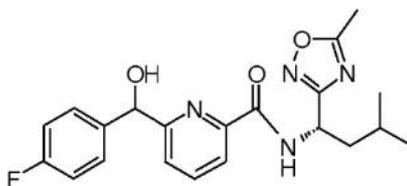
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponificó 6-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)picolinato de metilo con hidróxido de litio para obtener el compuesto del título. EM (IE): m/e = 246,1 [M-H]⁻.

c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 360,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 318

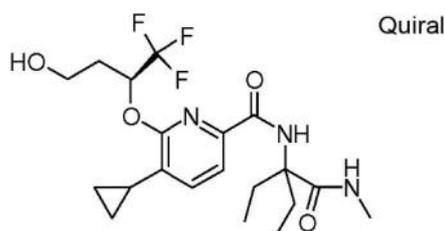
20 **[(S)-3-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 6-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-piridin-2-carboxílico**



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)picolínico y clorhidrato de (S)-5-metil- α -(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (que se preparó a partir de ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoico (CAN 13139-15-6) de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 38 a a e) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 399,2 [M+H]⁺.

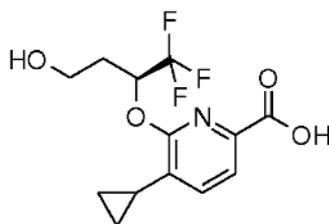
30 Ejemplo 319

(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



35

a) ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



40

Se combinaron ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridincarboxílico (CAN 1211530-95-8; 180 mg, 901 μ mol), (S)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (394 mg, 2,73 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (307 mg, 2,73 mmol) con DMF (3 ml) para dar

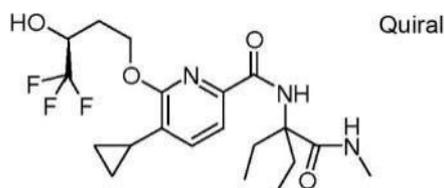
una suspensión blanca. Se calentó la mezcla de reacción hasta 140 °C y se agitó durante 48 h. Después de enfriar se vertió la mezcla en HCl 1 M frío (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se combinaron las fases, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 5,4 %) y su regioisómero; EM (IE) 304,2 (M+H)⁺.

5 b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico

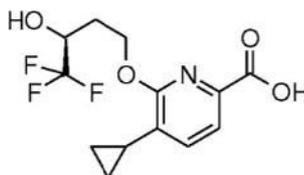
10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 319a) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (IE) 432,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

15 **(1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico**



20 a) ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico



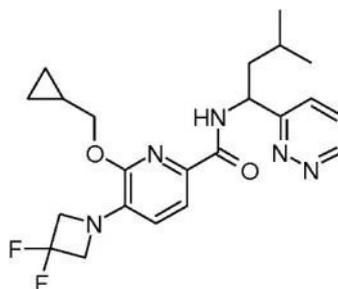
25 Se combinaron ácido 6-cloro-5-ciclopropil-2-piridincarboxílico (CAN 1211530-95-8; 180 mg, 901 μmol), (S)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diol (394 mg, 2,73 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (307 mg, 2,73 mmol) con DMF (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se calentó la mezcla de reacción hasta 140 °C y se agitó durante 48 h. Después de enfriar se vertió la mezcla en HCl 1 M frío (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se combinaron las fases, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (23 mg, 8,3 %) y su regioisómero; EM (IE) 304,2 (M+H)⁺.

30 b) (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butoxi)-piridin-2-carboxílico

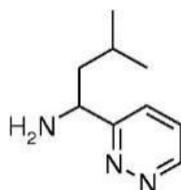
35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-((S)-3-hidroxi-1-trifluorometil-propoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 320a) y 2-amino-2-etil-*N*-metil-butiramida (ejemplo 70b) como materiales de partida; EM (IE) 432,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

40 **(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



45 a) 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina



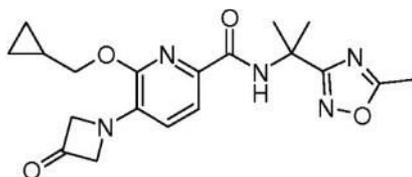
Se calentó una suspensión de 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-ona (0,85 g, 5,2 mmol; CAN 138835-88-8), cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19,2 mmol) y acetato de amonio (1,28 g, 16,6 mmol) en metanol (11,1 ml) a 70 °C durante 12 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se repartió el aceite residual entre EtOAc y solución acuosa de HCl 1 M. Se basificó la capa acuosa con solución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación proporcionó el compuesto del título (233 mg, 27 %) como un aceite marrón que era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa de reacción. EM (IE): m/e = 166,2 [M+H]⁺.

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

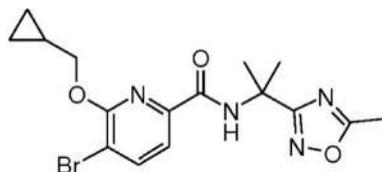
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina en el producto del título. EM (IE): m/e = 432,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 322

[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

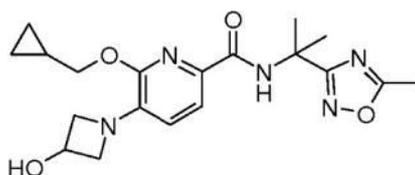


a) [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 9d) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (ejemplo 33d) como materiales de partida; EM (IE) 455,1 (M+H)⁺.

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



Se disolvió [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 μ mol) en tolueno (6,0 ml) para dar una solución incolora. Se desgasificó esta solución en una corriente de argón durante 5 minutos. Se añadieron carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (39,3 mg, 38,0 μ mol), [rac]-BINAP (47,3 mg, 75,9 μ mol) y clorhidrato de 3-azetidín (1:1) (CAN 18621-18-6; 49,9 mg, 455 μ mol) y se calentó la mezcla durante 18 horas en un horno microondas hasta 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (5 ml) y agua (3 ml), se filtró a través de Celite® y se lavó la almohadilla de filtro con agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄, y se

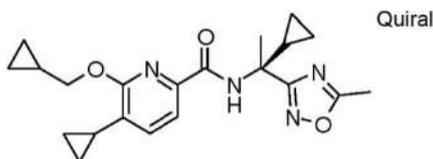
concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar el compuesto del título (80 mg, 54 %) como un sólido amarillo; cumple con RMN.

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

10 A una solución de cloruro de oxalilo (14,4 mg, 9,94 μ l, 114 μ mol) en diclorometano (1 ml) se le añadió con agitación DMSO (17,7 mg, 16,1 μ l, 227 μ mol) en diclorometano (0,5 ml) a -60 °C. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a de -60 °C a -50 °C. Se añadió una solución de [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (40 mg, 103 μ mol) en diclorometano (1 ml) a -50 °C durante un periodo de 2 minutos. Se continuó agitando durante 1 hora a de -60 °C a -50 °C. Después de esto, se añadió trietilamina (52,2 mg, 72,0 μ l, 516 μ mol) y se dejó que se calentara lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3x10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar el compuesto del título (34 mg, 85 %) como un sólido blanquecino; CL-EM (área de pico UV/ESI) 92 %, 386,1820 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 323

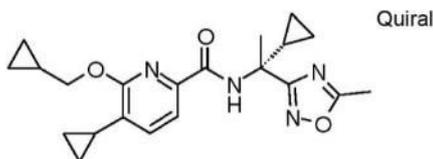
[(+)-1-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Lux 5u Amylose-2 usando heptano/2-propanol al 15 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 383,2090 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +49,3^\circ$

30 Ejemplo 324

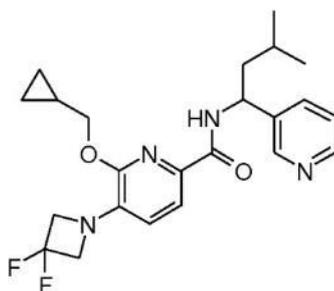
35 **[(-)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



40 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Lux 5u Amylose-2 usando heptano/2-propanol al 15 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 383,2082 (M+H)⁺, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -44,7^\circ$

45 Ejemplo 325

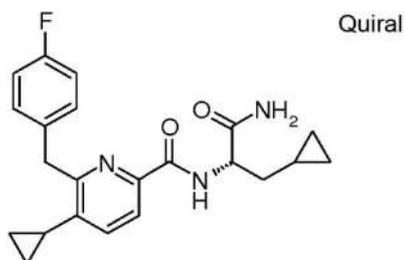
(3-metil-1-piridin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 293, se condensaron ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)picolínico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(piridin-3-il)butan-1-amina (CAN 938459-12-2) en el producto del título. EM (IE): m/e = 431,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 326

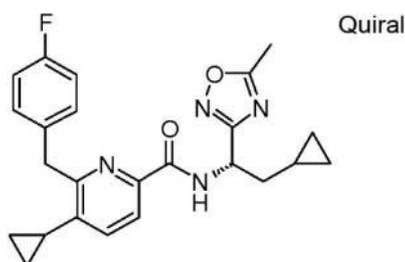
[(S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y clorhidrato de (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanamida (ejemplo 97 a) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 382,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 327

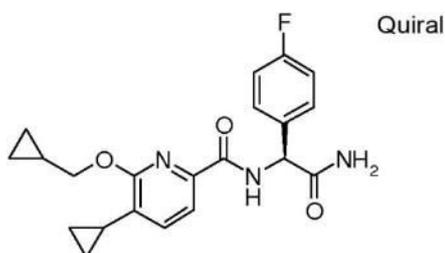
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 421,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 328

[(S)-carbamoil-(4-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

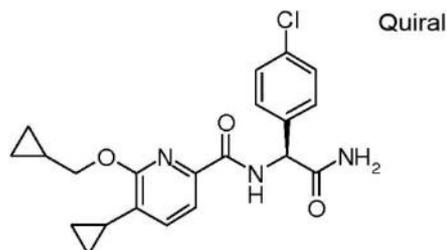


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y (α S)- α -amino-4-fluoro-bencenoacetamida (CAN 785041-04-5) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 384,1716 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 329

[(S)-carbamoil-(4-cloro-fenil)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



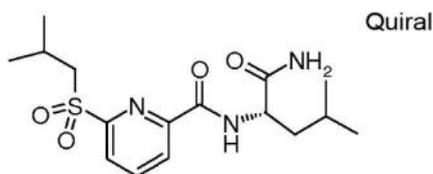
10

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y (α S)- α -amino-4-cloro-bencenoacetamida (CAN 488836-04-0) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 95 %, 400,1434 (M+H)⁺.

15

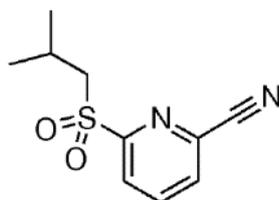
Ejemplo 330

[(S)-1-carbamoil-3-metil-butil]-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



20

a) 6-(isobutilsulfonyl)picolinonitrilo

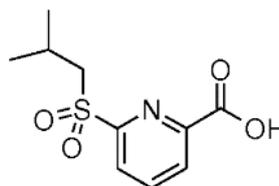


25

Se agitó una mezcla de 6-(isobutiltio)picolinonitrilo (109 mg, 567 μ mol; CAN 1342094-07-8) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (293 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, se desactivó con solución acuosa de Na₂SO₄ y se diluyó con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (126 mg, 99 %) como un sólido blanco que era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa. EM (IE): m/e = 225,1 [M+H]⁺.

30

b) ácido 6-(isobutilsulfonyl)picolínico



35

Se calentó una suspensión de 6-(isobutilsulfonyl)picolinonitrilo (126 mg, 562 μ mol) e hidróxido de sodio en polvo (89,9 mg, 2,25 mmol) en agua (15 ml) hasta 90 °C durante 24 h, se vertió en agua helada/solución acuosa de HCl 0,1 N (1:1) y se extrajo 3 veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con agua helada/salmuera (1:1), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (116 mg, 85 %) como un sólido blanco que era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa de reacción. EM (IE): m/e = 241,9 [M-H]⁻.

40

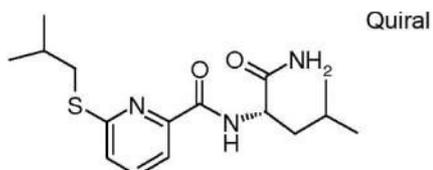
c) ((S)-1-carbamoiil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(isobutilsulfonil)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 356,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 331

((S)-1-carbamoiil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-isobutilsulfanil-piridin-2-carboxílico

10



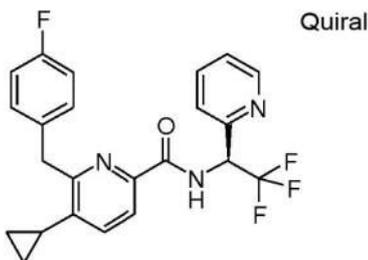
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(isobutilio)picolínico (CAN 1247607-03-9) y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 324,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 332

((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

20



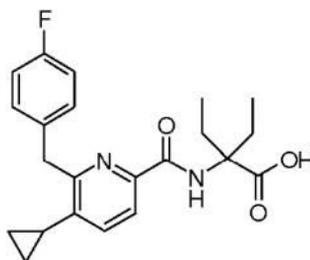
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y clorhidrato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanamina (CAN 336105-45-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 430,3 [M+H]⁺.

25

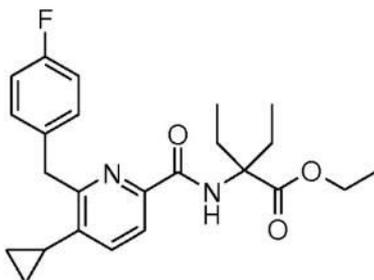
Ejemplo 333

ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

30



a) 2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



35

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 413,1 [M+H]⁺.

5

b) ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

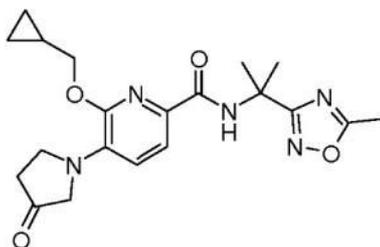
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trató 2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo con hidróxido de sodio para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 383,3 [M-H]⁻.

10

Ejemplo 334

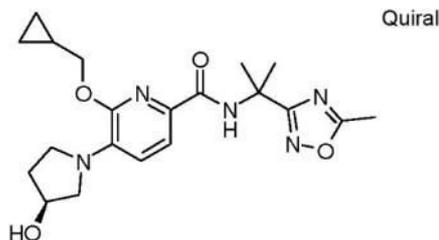
[1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

15



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

20



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 322b, usando [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 (3S)-3-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-pirrolidina (CAN 207113-36-8) como materiales de partida. Se retiró el grupo protector con fluoruro de tetrabutilamonio en THF; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 402,2134 (M+H)⁺.

25

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

30

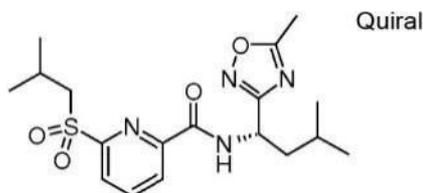
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 322c, usando [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 334a) como material de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 400,1987 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 335

[(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

40



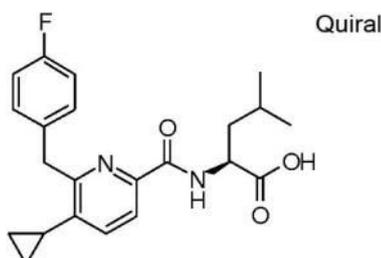
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-(isobutilsulfonil)picolínico (ejemplo 330 b) y clorhidrato de (S)-5-metil-α-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (que se preparó a partir

de ácido (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoico (CAN 13139-15-6) de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 38 a a e) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 395,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 336

5

ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



10 a) (S)-2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 155 g) y clorhidrato de (S)-2-amino-4-metilpentanoato de etilo (CAN 2743-40-0) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 413,2 [M+H]^+$.

15

b) ácido (S)-2-[[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico

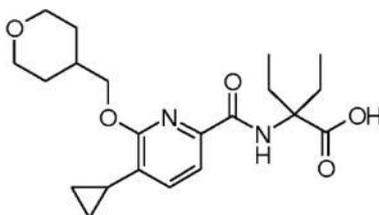
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 c), se saponificó (S)-2-(5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)picolinamido)-4-metilpentanoato de etilo con hidróxido de litio para obtener el compuesto del título. EM (IE): $m/e = 385,2 [M+H]^+$.

20

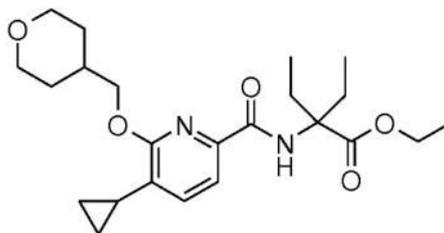
Ejemplo 337

ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

25



a) 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo



30

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 166 b)) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 419,3 [M+H]^+$.

35

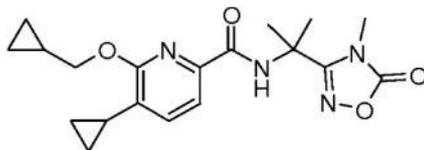
b) ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 252 b), se trató 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoato de etilo con hidróxido de sodio para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM: 389,3 $[M-H]^-$.

40

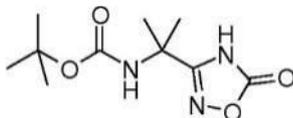
Ejemplo 338

[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



5

a) éster *terc*-butílico del ácido [1-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico

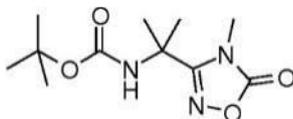


10 A una solución incolora de éster *terc*-butílico del ácido [1-(*N*-hidroxicarbamidoil)-1-metil-etil]-carbámico (CAN 1251430-04-2, 1,0 g, 4,6 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadió piridina (455 mg, 465 μ l, 5,75 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió cloroformiato de metilo (478 mg, 392 μ l, 5,06 mmol) en una porción. Se dejó que la mezcla se calentara y se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos. Se retiraron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. Se combinó el residuo (1,2 g de sólido blanco) con piridina (5 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura de reflujo. Se retiró la piridina a vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, 89 %) como un sólido blanquecino; CL-EM (ESI) 242,1151 (M-H)⁻.

15

20

b) éster *terc*-butílico del ácido [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico

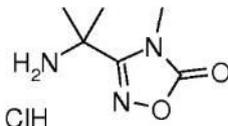


25

A una solución incolora de éster *terc*-butílico del ácido [1-metil-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico (1,5 g, 6,17 mmol) en THF (30,0 ml) se le añadió metanol (296 mg, 374 μ l, 9,25 mmol) y trifenilfosfina (1,94 g, 7,4 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0-5 °C y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 g, 1,46 ml, 7,4 mmol) durante un periodo de 20 minutos a como máx.: 5 °C. Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a 0-5 °C y durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los disolventes a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 70 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) para dar el compuesto del título (1,4 g, 89 %) como un sólido blanco; CG-EM (IE) 98 %, 257,0 (M)⁺.

30

c) clorhidrato de 3-(1-amino-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (1:1)



35

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [1-metil-1-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico (1,45 g, 5,64 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (5,64 ml, 22,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la solución a vacío hasta un volumen de 5 ml. Con agitación se añadió gota a gota éter dietílico (15 ml) durante un periodo de 30 minutos y se continuó agitando durante otros 30 minutos. Se aisló el precipitado por filtración, se lavó con éter dietílico (3x1 ml) y se secó a vacío, para dar el compuesto del título (1,0 g, 95 %) como un sólido blanco; CG-EM (IE) 157,0 (M)⁺.

40

d) [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

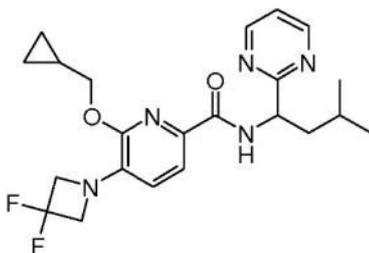
45

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato de 3-(1-amino-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (1:1) (ejemplo 338c) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 99 %, 373,1870 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 339

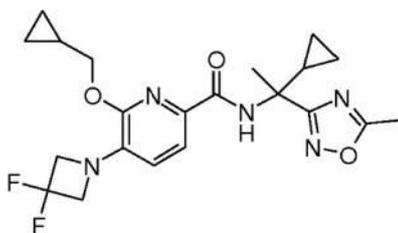
(3-metil-1-pirimidin-2-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(pirimidin-2-il)butan-1-amina (CAN 1178500-15-6) como materiales de partida, EM (IE): m/e = 432,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 340

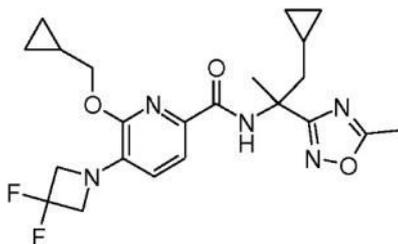
10 **[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



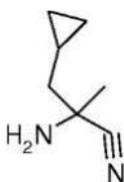
15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanimina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 434,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 341

20 **[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**



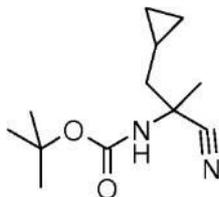
25 a) 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo



30 A una solución de 1-ciclopropil-propan-2-ona (1,0 g, 10,2 mmol; CAN 4160-75-2) y amoníaco acuoso (25 % en agua, 15 ml) en EtOH (10 ml) se le añadió cloruro de amonio (1,63 g, 30,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto, se le añadió cianuro de potasio (900 mg, 15,3 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua helada (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con agua helada, se combinaron, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,8 g, 63 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (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).

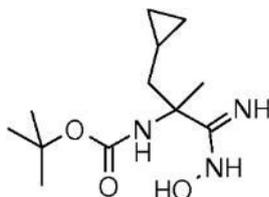
35

b) éster *tert*-butílico del ácido (ciano-ciclopropilmetil-metil-metil)-carbámico



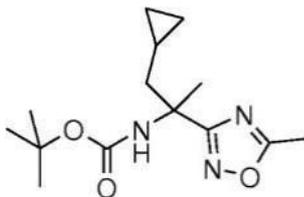
5 A una solución de 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (0,8 g, 6,45 mmol) y diisopropiletilamina (3,36 ml, 19,8 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,38 ml, 9,76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lavó la fase orgánica con agua helada, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 100 g, 1:9 acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto del título (0,8 g, 66 %) como un líquido amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): 0,12-0,21 (m, 2H); 0,46-0,48 (m, 2H); 0,72-0,77 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,55 (s, 3H); 1,66-1,68 (dd, 13,8Hz y 7,2 Hz, 1H); 1,82-1,87 (dd, 13,8Hz y 7,2 Hz, 1H); 7,47 (s a, 1H).

15 c) éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbámico



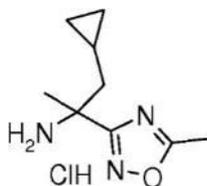
20 Se disolvió bicarbonato de sodio (0,204 g, 2,9 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,204 g, 2,9 mmol) a 25 °C. Se le añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido (ciano-ciclopropilmetil-metil-metil)-carbámico (3) (0,7 g, 2,67 mmol) en etanol (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 12 horas. Después de la evaporación de los disolventes, se disolvió el residuo en acetato de etilo (30 ml) y a continuación se filtró. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (Combi-Flash, 40 g, 5:95 acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto del título (0,45 g, 65 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico ELSD, ESI) 100 %, 258,2 [M+H]⁺.

25 d) éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico



30 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbámico (300 mg, 1,16 mmol) en anhídrido acético (10 ml) se la calentó hasta 100 °C y se agitó durante 5 horas. Después de la evaporación de los disolventes, se disolvió el residuo en H₂O (20 ml) y se basificó por solución acuosa de NaHCO₃ (pH~7-8). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200, 20 g, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,15 g; 46 %) como un sólido pegajoso incoloro. RMN de ¹H (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).

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



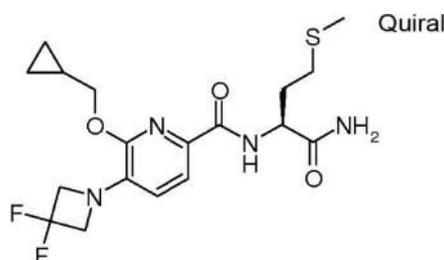
A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico (0,4 g, 1,43 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 3,5 ml, 14,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto del título (0,25 g, 81 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (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).

f) [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

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y clorhidrato de 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina como materiales de partida. EM (IE): m/e = 448,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 342

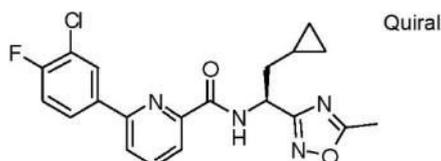
((S)-carbamoil-3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



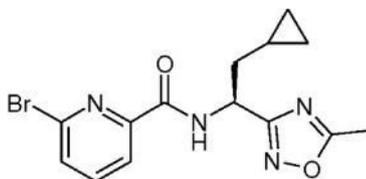
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y monoclóridato de (2S)-2-amino-4-(metiltio)-butanamida (CAN 14510-08-1) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 415,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 343

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



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



Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico (CAN 21190-87-4) y (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e) como materiales de partida, EM (IE) 353,0 (M+H)⁺.

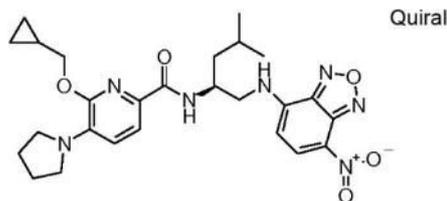
b) [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico

Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 177b, usando [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y ácido *B*-(3-cloro-4-fluorofenil)-borónico (CAN 144432-85-9) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 401,1179 (M+H)⁺.

Ejemplo 344

{(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

5



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

10



A una solución incolora de ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (ejemplo 14b; 231 mg, 639 μmol) en DMF (25,6 ml) y CCl_4 (6,4 ml) se le añadió acida de sodio (49,9 mg, 767 μmol) y trifetilfosfina (352 mg, 1,34 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se retiró el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo; se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se combinaron, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo, un sólido ceroso marrón, por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo del 0 % al 60 % en heptano) para dar el compuesto del título (110 mg, 45 %) como un sólido blanco; EM (ESI) 387,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

20

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



25

Se combinó ((S)-1-azidometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (107 mg, 277 μmol) con 2-propanol (725 μl) para dar una suspensión blanquecina. A esta suspensión se le añadió trietilamina (56,0 mg, 77,2 μl , 554 μmol), 1,3-propanoditiol (3,00 mg, 2,8 μl , 27,7 μmol) y borohidruro de sodio (15,7 mg, 415 μmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se agitó el residuo con solución de ácido cítrico al 10 % (5 ml) y una mezcla de acetato de etilo/heptano (5 ml, 1:1). Se llevó la capa acuosa con NaOH 2 N a pH=12 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (32 mg, 32 %) como un aceite viscoso incoloro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa; EM (ESI) 361,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

35

c) {(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

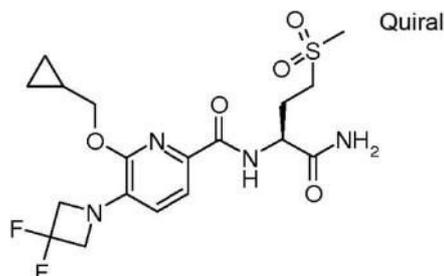
40

A una solución incolora de ((S)-1-aminometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico (30 mg, 83,2 μmol) en THF (555 μl) se le añadió 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-amina (CAN 10199-91-4, 19,9 mg, 100 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de agitación a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera; y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sólido negro por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice básico, 10 g, acetato de etilo del 0 %

al 100 % en una mezcla 1:1 de diclorometano y heptano) para dar el compuesto del título (25 mg, 57 %) como un sólido marrón; CL-EM (área de 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-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico**



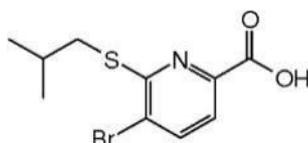
10 Se disolvió (S)-N-(1-amino-4-metiltio)-1-oxobutan-2-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinamida (10 mg, 24,1 μmol; ejemplo 342) en diclorometano (200 μl). Se enfrió la solución amarilla hasta 0 °C. Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoico (8,33 mg, 48,3 μmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 d a temp. ambiente, se vertió en agua helada/solución sat. de NaHCO₃ (20 ml), y se extrajo con diclorometano (30 ml). Se lavó el extracto con agua helada/salmuera (20 ml). Se volvió a extraer la capa acuosa con diclorometano (30 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo que se purificó por CCF preparativa (gel de sílice, EtOAc, elución con diclorometano/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (11 mg, 37 %) como un aceite blanco. EM (IE): m/e = 447,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 346

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

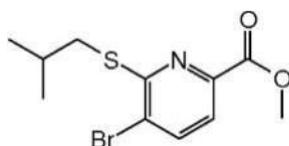


25 a) ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico



30 Se suspendieron ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (2 g, 8,46 mmol; CAN 959958-25-9), 2-metilpropano-1-tiol (915 mg, 1,1 ml, 10,2 mmol) y carbonato de cesio (6,89 g, 21,1 mmol) en DMSO (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 150 °C y se agitó durante 1 d y se vertió en agua helada/HCl 1 N (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x250 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua helada/salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,49 g, 51 %) como un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IE): m/e = 288,4 [M-H]⁻.

35 b) 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo

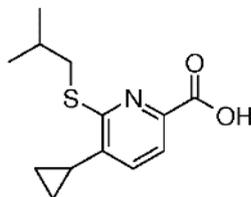


40 Se disolvió ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico (500 mg, 1,72 mmol) en metanol (5 ml) para dar una solución amarilla. Se añadió ácido sulfúrico (169 mg, 92,3 μl, 1,72 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C y se agitó durante 1 d. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se vertió en agua helada/salmuera (25 ml). Se extrajo

la capa acuosa con EtOAc (2x40 ml) y se lavó con agua helada/salmuera (20 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo. Se purificó el aceite por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5 g, EtOAc del 0 % al 15 % en heptano) para dar el producto del título (205 mg, 39 %) como un aceite incoloro. EM (IE): m/e = 306,3 [M+H]⁺.

5

c) ácido 5-ciclopropil-6-(isobutiltio)picolínico



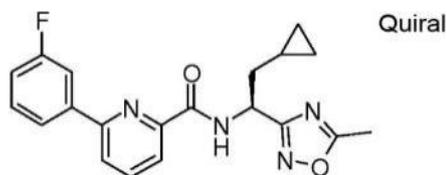
10 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 a), usando 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo como material de partida. EM (IE): m/e = 252,4 [M+H]⁺.

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

15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutiltio)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 364,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 347

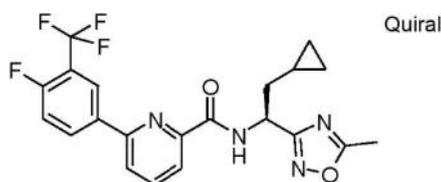
20 **[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico**



25 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 177b, usando [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y ácido *B*-(3-fluorofenil)-borónico (CAN 768-35-4) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 99 %, 367,1571 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

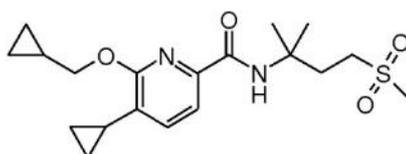
30 **[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carboxílico**



35 Se puede preparar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 177b, usando [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 343a) y ácido *B*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-borónico (CAN 182344-23-6) como materiales de partida, CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 435,1442 (M+H)⁺.

Ejemplo 349

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

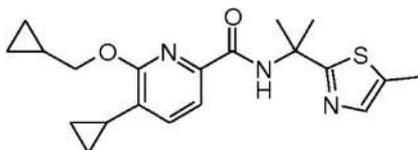


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 2-metil-4-(metilsulfonyl)-2-butanamina (CAN 1250515-16-2) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 95 %, 381,1843 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 350

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



10

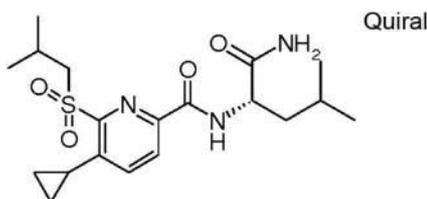
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1155530-59-8) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 94 %, 372,1743 (M+H)⁺.

15

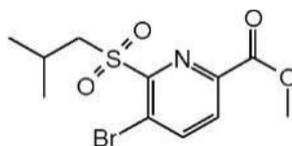
Ejemplo 351

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

20



5-bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo

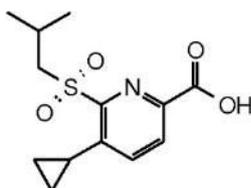


25

Se disolvió 5-bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo (30 mg, 98,6 μ mol, ejemplo 346 b) en diclorometano (1 ml). Se enfrió la solución hasta 0 °C. Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (34,0 mg, 197 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 d a temp. ambiente, se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Se lavó el extracto con una solución acuosa de Na₂O₃S₂ al 10 % (15 ml). Se volvió a extraer la capa acuosa con diclorometano (30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el producto bruto como un sólido blanco. La filtración a través de gel de sílice (3 g, heptano/EtOAc 1:1) proporcionó el compuesto del título (19 mg, 70 %) como un aceite blanco. EM (IE): m/e = 338,3 [M+H]⁺.

30

b) ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico



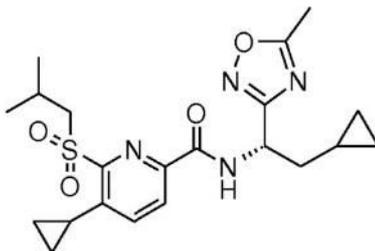
40 Se preparó el compuesto del título de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5 a), usando 5-bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo como material de partida. EM (IE): m/e = 284,3 [M+H]⁺.

c) ((S)-1-carbamoyl-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico y clorhidrato de (S)-2-amino-4-metilpentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 395,5 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 352

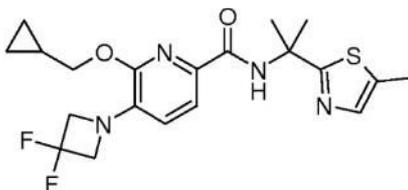
[(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 351 b) y (S)-2-ciclopropil-1-5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 38e) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 433,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 353

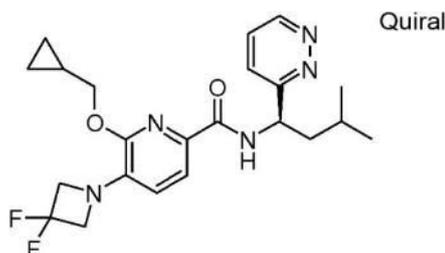
[1-metil-1-(5-metil-tiazol-2-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetiloxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-2-tiazolmetanamina (CAN 1155530-59-8) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 422,4588 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 354

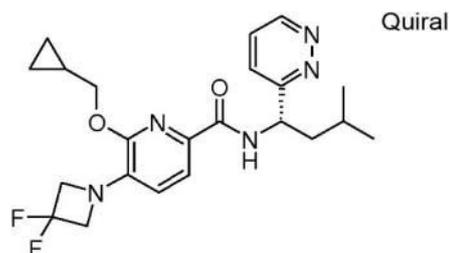
[(R)-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina (ejemplo 321 a) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando una mezcla de heptano, etanol y 2-propanol como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). EM (IE): m/e = 432,5 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 355

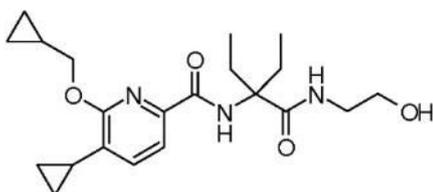
[(S)-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina (ejemplo 321 a) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando una mezcla de heptano, etanol y 2-propanol como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). EM (IE): m/e = 432,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 356

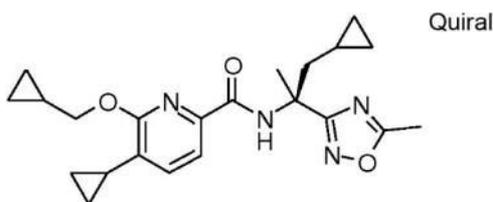
10 **[1-etil-1-(2-hidroxi-etilcarbamoyl)-propil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



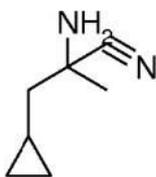
15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 274 a) y 2-(trimetilsililo)etanamina (CAN 5804-92-2) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 390,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 357

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**



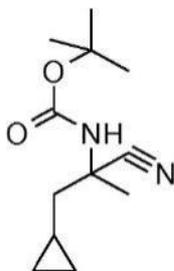
25 a) 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo



30 A una solución de 1-ciclopropil-propan-2-ona (CAN 4160-75-2; 1,0 g, 10,2 mmol) y amoníaco acuoso (25 % en agua, 10 ml) en etanol (10 ml) se le añadió cloruro de amonio (1,63 g, 30,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadió cianuro de potasio (1 g, 15,30 mmol) en porciones, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con agua helada, se combinaron, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,8 g, 62,99 %) como un aceite amarillo; RMN (400 MHz, DMSO) δ = 2,52 (s a, 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).

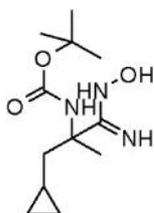
35 b) éster *terc*-butílico del ácido (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbámico

40



5 A una solución de 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (1,0 g, 6,4 mmol) y trietilamina (3,36 ml, 19,8 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN 24424-99-5, 2,38 ml, 9,47 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se lavó la fase orgánica con agua helada, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 50 g, 1:9 acetato de etilo/*n*-hexano) para dar el compuesto del título (1,2 g, 66 %) como un líquido amarillo claro; CL-EM (área de pico UV, ESI) 83 %, 225,14 (M+H).

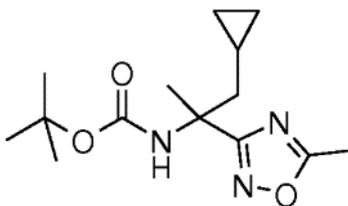
10 c) éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbámico



15 Se disolvió bicarbonato de sodio (247,52 mg, 2,94 mmol) en agua (2 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (204,747 mg, 2,94 mmol). Se le añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbámico (600 mg, 2,69 mmol) en etanol (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 12 horas. Después de la evaporación de los disolventes, se disolvió el residuo con acetato de etilo (20 ml) y a continuación se filtró. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 25 g, 3:7 acetato de etilo/*n*-hexano) para dar el compuesto del título (450 mg, 66 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico UV, ESI) 100 %, 258,4 (M+H).

20

d) éster *tert*-butílico del ácido 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico

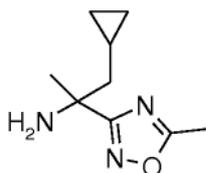


25

Se calentó una solución de éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclopropil-1-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-carbámico (300 mg, 1,16 mmol) en anhídrido acético (10 ml) hasta 120 °C y se agitó durante 4 horas. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,2 g; 61 %) como un líquido pegajoso incoloro; CL-EM (área de pico UV, ESI) 90 %, 282,2 (M+H).

30

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



35

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico (0,2 g, 0,7 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 0,87 ml, 3,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se añadió agua (20 ml). Se lavó la fase

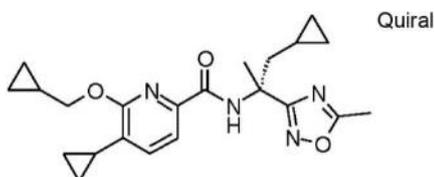
acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se ajustó con solución de hidróxido de sodio 2 M a pH = 9-10. A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto como un sólido blanco (0,1 g, 78 %); CL-EM (área de 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-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 357e) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/2-propanol al 10 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 397,2230 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +25,7°.

15 Ejemplo 358

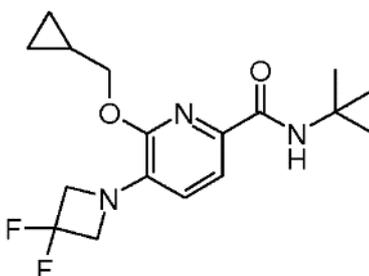
[(-)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (ejemplo 357e) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando heptano/2-propanol al 10 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 397,2244 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -22,3°.

Ejemplo 359

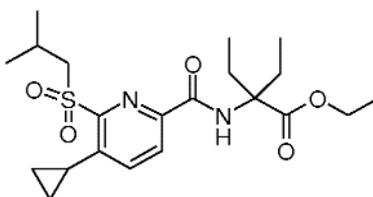
terc-butilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y *tert*-butilamina (CAN 75-64-9) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 340,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 360

éster etílico del ácido 2-[[5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carbonil]-amino]-2-etil-butírico

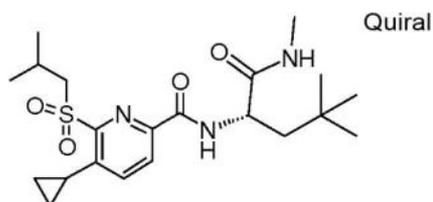


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-

(isobutilsulfonil)picolínico (ejemplo 351 b) y éster etílico del ácido 2-amino-2-etil-butanoico (CAN 189631-96-7) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 425,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 361

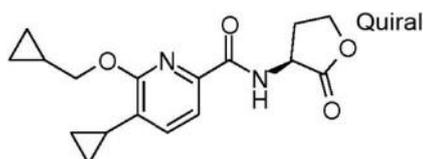
((S)-3,3-dimetil-1-metilcarbamoil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonil)picolínico (ejemplo 351 b) y (2S)-2-amino-N,4,4-trimetil-pentanamida (CAN 1160161-70-5) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 424,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 362

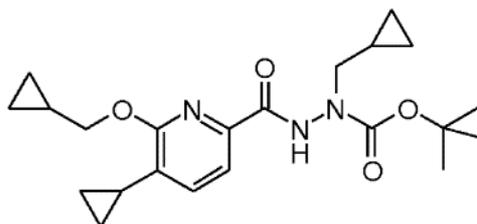
((S)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y (3S)-3-aminodihidro-2(3H)-furanona (CAN 2185-02-6) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 317,1500 (M+H)⁺.

Ejemplo 363

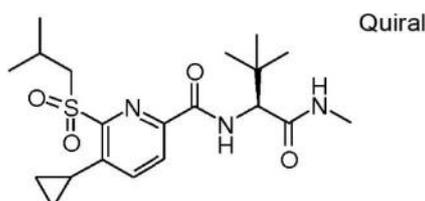
éster *terc*-butílico del ácido N'-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-N-ciclopropilmetil-hidracincarboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y éster 1,1-dimetiletílico del ácido 1-(ciclopropilmetil)-hidracincarboxílico (CAN 1314973-05-1) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 402,2375 (M+H)⁺.

Ejemplo 364

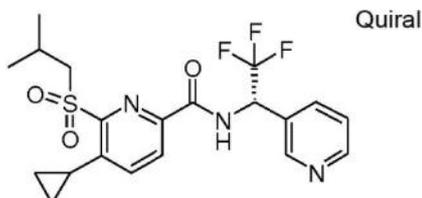
((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetil-butanamida (CAN [89226-12-0](#)) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 410,6 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 365

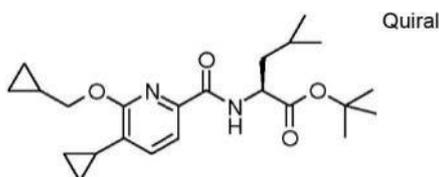
((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y clorhidrato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etanamina (CAN 336105-46-5) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 442,4 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 366

éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico

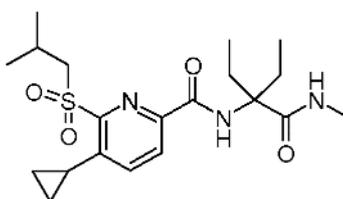


20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y clorhidrato del éster 1,1-dimetilético de L-leucina (1:1) (CAN 2748-02-9) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 98,7 %, 403,2599 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 367

(1-etil-1-metilcarbamoyl-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridin-2-carboxílico

30

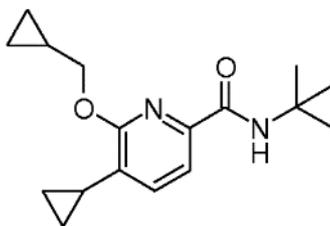


35 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (ejemplo 70 b) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 410,21 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 368

***tert*-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

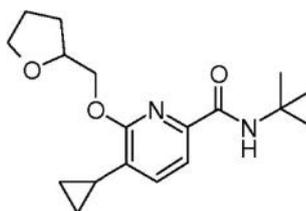
40



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42 a) y *tert*-butilamina (CAN 75-64-9) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 289,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 369

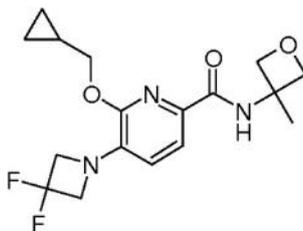
tert-butilamida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 2-(5-ciclopropil-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)picolinamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 166 b) y *tert*-butilamina (CAN 75-64-9) como materiales de partida. EM (IE): $m/e = 319,4$ $[M-H]^+$.

Ejemplo 370

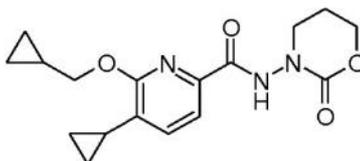
(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y (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

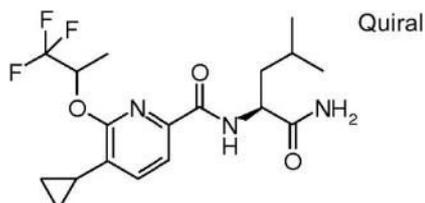


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y 3-aminotetrahydro-2H-1,3-oxazin-2-ona (CAN 54924-47-9) como materiales de partida; CL-EM (área de pico UV/ESI) 98,7 %, 332,1612 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

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

carboxílico



- 5 a) ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico



- 10 Se disolvió ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (5 g, 21,1 mmol; CAN 959958-25-9) en DMSO (100 ml) para dar una solución incolora. A esta solución se le añadió hidróxido de potasio (4,75 g, 84,6 mmol). La mezcla de reacción se volvió una suspensión blanca que se agitó durante 15 min. A continuación se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (2,41 g, 1,92 ml, 21,1 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 d a temp. ambiente, se vertió en agua helada/HCl 1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Se lavaron las capas orgánicas con agua helada/salmuera (200 ml), se combinaron y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (6,9 g, cuant.) como un sólido naranja. EM (IE): m/e = 312,3 [M-H]⁻.

- 15 b) ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico



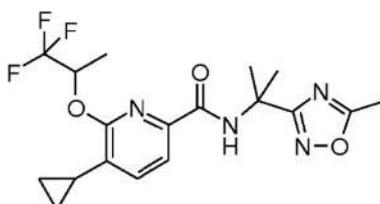
- 20 Se suspendieron ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico (2 g, 6,37 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (952 mg, 6,43 mmol), carbonato de cesio (6,22 g, 19,1 mmol) y acetato de paladio(II) (28,6 mg, 127 μmol) en tolueno (55 ml) y agua (6,11 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió butil-1-adamantilfosfina (68,5 mg, 191 μmol), se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C durante 1 d, se vertió en agua helada/HCl 1 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua helada/salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,38 g, 79 %) como un sólido amarillo. EM (IE): m/e = 276,2 [M+H]⁺.

- 25 c) ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

- 30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 388,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 373

- 35 **[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**

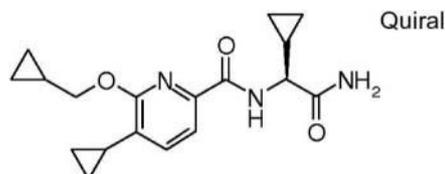


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico (ejemplo 372 b) y $\alpha,\alpha,5$ -trimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1153831-97-0) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 399,5 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 374

((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



10

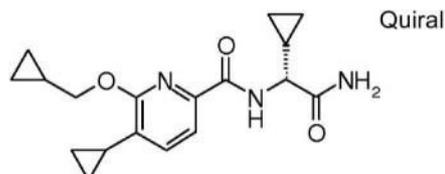
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/2-propanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 97,7 %, 330,1804 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +43,3°.

15

Ejemplo 375

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

20



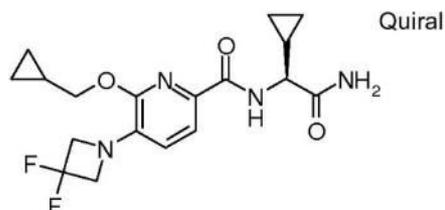
25

Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetiloxi-piridin-2-carboxílico (ejemplo 42a) y α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/2-propanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 330,1806 (M+H)⁺; α_D^{20} (MeOH) = -40,1°.

Ejemplo 376

((+)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

30



35

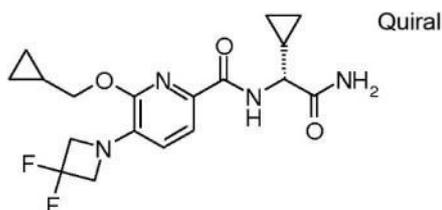
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetiloxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 40 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 381,1739 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +35,0°.

40

Ejemplo 377

((-)-carbamoil-ciclopropil-metil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

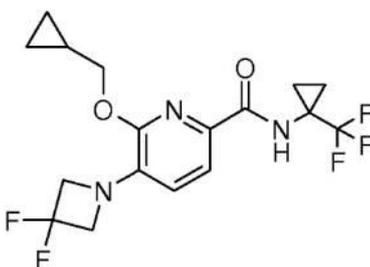
45



Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69b) y α -amino-ciclopropanoacetamida (CAN 1100749-41-4) como materiales de partida. Se aisló el producto por cromatografía quiral en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 40 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 381,1734 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -23,5°.

Ejemplo 378

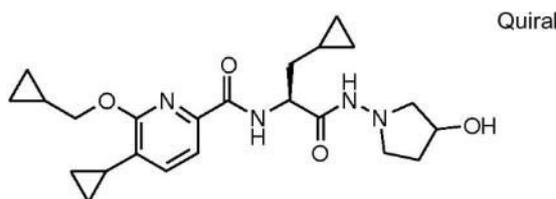
(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



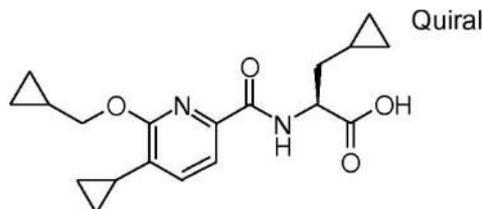
Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (ejemplo 69 b) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (CAN 112738-68-8) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 392,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 379

[(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbamoil)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

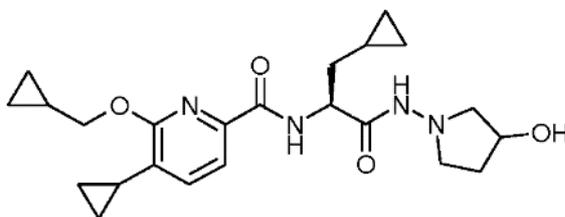


a) ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico



Se disolvió éster metílico del ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico (ejemplo 258, 42 mg, 117 μ mol) en THF (2 ml). Después de la adición de agua (0,66 ml) e hidróxido de litio monohidratado (14,8 mg, 352 μ mol) se calentó la mezcla y se agitó durante 3 horas a temperatura de reflujo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (7 ml) y se acidificó la mezcla con HCl 1 N. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (14 y 7 ml), se lavaron las capas orgánicas con salmuera (10 ml), se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (36 mg, cuant.) como un sólido blanco; CL-EM (área de 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-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



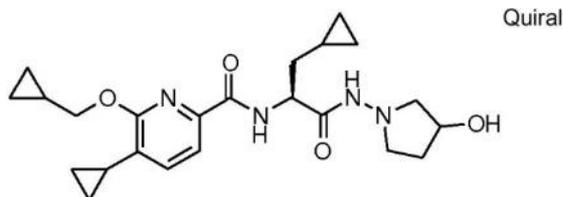
5 A una solución de ácido (S)-3-ciclopropil-2-[(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió TBTU (103 mg, 0,319 mmol), DIEA (249 μ l, 1,45 mmol) y finalmente 1-amino-3-pirrolidinol (CAN 887591-10-8, 30 mg, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, metanol del 0 % al 20 % en diclorometano) para dar el compuesto del título, una mezcla epímera de productos, (90 mg, 72 %) como una espuma blanca; CL-EM (área de pico UV/ESI) 96 %, 429,2493 (M+H)⁺.

c) [(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbamoil)-etil]-amida del ácido (+)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15 Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del ejemplo 379 b en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 429,2495 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = +54,4°.

20 Ejemplo 380

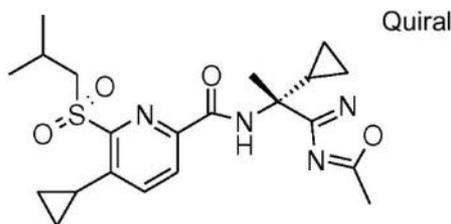
[(S)-2-ciclopropil-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbamoil)-etil]-amida del ácido (-)-5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del ejemplo 379 b en Chiralpak AD usando heptano/etanol al 20 % como eluyente. Se aisló el enantiómero (-). CL-EM (área de pico UV/ESI) 100 %, 429,2503 (M+H)⁺, α_D^{20} (MeOH) = -50,2°.

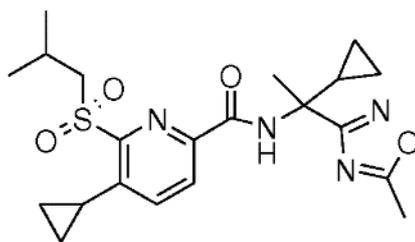
30 Ejemplo 381

[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



35 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-sulfonil)-piridin-2-carboxílico

40



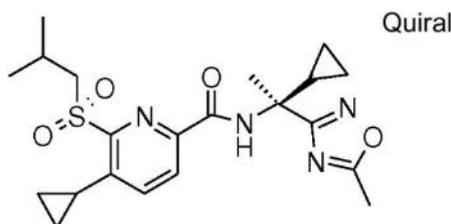
5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1, usando ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico (ejemplo 351 b) y α -ciclopropil- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

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

10 Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del ejemplo 381 a). Se aisló el enantiómero (+). EM (IE): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 382

15 **[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**



20 Se aisló el compuesto del título por cromatografía quiral del ejemplo 381 a). Se aisló el enantiómero (-). EM (IE): m/e = 433,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 383

25 Pruebas farmacológicas

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas para determinar la actividad de los compuestos de fórmula 1:

Ensayo de unión a radioligando

30 Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 usando cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células de riñón embrionario humano (HEK) que expresaban los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (PerkinElmer) como radioligando, respectivamente. Se realizó la unión en tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM, y BSA sin ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB1 y Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM, y BSA sin ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. Se terminó la reacción por filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GE/B; Packard). Se analizó la radioactividad unida para determinar K_i usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de K_d para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2.

40 Los compuestos de acuerdo con fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (K_i) de entre 0,5 nM y 10 μ M. Los compuestos particulares de fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (K_i) de entre 0,5 nM y 3 μ M. Otros compuestos particulares de fórmula (I) tienen una actividad en el ensayo anterior (K_i) de entre 0,5 nM y 100 nM.

Ensayo de AMPc

50 Se siembran células CHO que expresan los receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904)

5 en DMEM (Invitrogen n.º 31331), 1x complemento HT, con suero fetal bovino al 10 % y se incuban con CO₂ al 5 % y a 37 °C en una incubadora humidificada. Se intercambi6 el medio de crecimiento con tamp6n Krebs-Ringer-
 10 bicarbonato con IBMX 1 mM y se incub6 a 30 °C durante 30 min. Se a6adieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incub6 durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detecci6n cAMP-Nano-TRF, se detuvo el ensayo (Roche Diagnostics) por la adici6n de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN₃ al 10 %) y 50 µl de soluciones de detecci6n (mAb Alexa700-cAMP 1:1 20 µM, y rutenio-2-AHA-cAMP 48 µM) y se agit6 durante 2 h a temperatura ambiente. Se mide la transferencia de energa de resoluci6n temporal por un lector TRE (Evotec Technologies GmbH), equipado con un l6ser Nd:YAG como fuente de excitaci6n. Se mide la placa dos veces con la excitaci6n a 355 nm y a la emisi6n con un retardo de 100 ns y una ventana de 100 ns, tiempo de exposici6n total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. Se calcula la se6al FRET como sigue: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ con $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nM, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tamp6n a 730 nm y 645 nm, respectivamente. Se determina el contenido en AMPc a partir de la funci6n de una curva est6ndar que se extiende de AMPc 10 µM a 0,13 nM.

15 Se determinaron los valores de CE₅₀ usando el an6lisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE₅₀ para un amplio intervalo de agonistas cannabinoides generados a partir de este ensayo para los compuestos de referencia estuvieron en concordancia con los valores publicados en la literatura cientafica.

20 En el ensayo anterior, los compuestos de acuerdo con la invenci6n tienen una CE₅₀ de CB2 humano que est6 entre 0,5 nM y 10 µM. Los compuestos particulares de acuerdo con la invenci6n tienen una CE₅₀ de CB2 humano de entre 0,5 nM y 1 µM. Otros compuestos particulares de acuerdo con la invenci6n tienen una CE₅₀ de CB2 humano de entre 0,5 nM y 100 nM. Presentan una selectividad de al menos 10 veces frente al receptor CB1 humano en, o bien tanto del ensayo de radioligando como de AMPc, o en uno de estos dos ensayos.

25 Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invenci6n se dan en la siguiente tabla.

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [µM]	CE 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
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

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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
83	0,347	>10
84	0,2918	>10
85	0,1862	>10
86	0,0331	>10
87	0,4763	>10

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
143	0,41	>10
144	0,0228	0,7392
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

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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
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

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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
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

ES 2 673 614 T3

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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
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	0,455
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

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [μM]	CE ₅₀ CB1 humano [μM]
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 translocación de β-arrestina-PathHunter™ (DiscoverX)

5 Se adquirieron la línea celular CHO-K1 CNR1 β-arrestina PathHunter™ (número de catálogo n.º 93-0200C2) y la línea celular CHO-K1 CNR2 β-arrestina (número de catálogo n.º 93-0706C2) de DiscoverX Corporation. Se genomanipuló la línea celular para que expresara el fragmento AE de β-galactosidasa fusionado a β-arrestina y el péptido complementario ProLink fusionado al receptor objetivo. Se realizó el ensayo de complementación de proteína PathHunter™ (DiscoverX Corporation n.º 93-0001) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se sembraron placas de ensayo que contenían 7500 (CNR1) y 10000 (CNR2) células en placas de 384 pocillos (Corning Costar n.º 3707, blancos, fondo transparente) en 20 μl de reactivo de plaqueo celular 2 (Discoverx n.º 93-0563R2A). Después de la incubación a 37 °C (CO₂ al 5 %, humedad relativa del 95 %) durante la noche, se añadieron 5 μl del compuesto de prueba (concentración de DMSO final del 1 %) y se continuó la incubación a 30 °C durante 90 min. A continuación, se añadió el reactivo de detección (12 μl) y se continuó la incubación a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación, se analizaron las placas para determinar una señal quimioluminiscente usando un lector Victor ³V (Perkin Elmer).

Ejemplo A

20 Se pueden fabricar comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes de manera convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de 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
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento con película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	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

5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, se mezcla el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Se lacan los núcleos con una solución/suspensión ac. del recubrimiento con película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

10 Se tamizan y se mezclan los componentes y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

15 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

20 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 por adición de ácido acético. Se ajusta el volumen hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se carga en frascos usando un excedente apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de
- 5 2-(6-(3-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo;
- 2-(6-(2-clorofenil)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo;
- 10 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 2-(5-ciclopropil-6-(2,4-diclorofenilamino)picolinamido)-2-metilpropanoato de metilo;
- 15 2-(6-(2,4-diclorofenilamino)-5-metilpicolinamido)-2-metilpropanoato de metilo;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 20 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-[1,3,4]oxadiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- ciclohexilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 25 fenilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piridin-2-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 30 (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-dimetilcarbamoil-1-etil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 35 (2-metil-tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(3-metil-isoxazol-5-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 40 (1-etil-1-hidroxi-metil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (tetrahidro-piran-3-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-il]-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metanona;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- 55 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((S)-3-metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 65 ((S)-2-ciclopropil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;

- (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 5 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metil-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 10 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- 15 (1-metil-1-[1,2,4]oxadiazol-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20 (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 25 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 30 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico;
- 40 [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;
- (1-metil-1-oxazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- 45 (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopentil-piridin-2-carboxílico;
- 50 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-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-(3-cloro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-il)-piridin-2-carboxílico;
- 55 [2-(2-metoxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-metil-1-tiazol-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (S)-6-(3-clorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- (S)-6-(3-clorofenil)-N-(4,4-dimetil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- 65 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-fenilpicolinamida;

- (S)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)-6-fenilpicolinamida;
- 5 (S)-6-(3-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- (S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metil-1-(metilamino)-1-oxopentan-2-il)picolinamida;
- (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-fluorofenil)picolinamida;
- 10 (S)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-6-(3-metoxifenil)picolinamida;
- (S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [(-)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [(+)-ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de piperidin-1-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- (S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)picolinamida;
- 35 [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico;
- [1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico; y
- 40 [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 45 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 50 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, regulación de la masa ósea, inflamación, isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis sistémica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, nefropatía crónica por aloinjerto, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, esclerodermia, glomerulonefropatía, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores.