



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 105**

51 Int. Cl.:
C07D 213/65 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01910414 .0**
86 Fecha de presentación : **01.02.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1257535**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.11.2002**

54 Título: **Compuestos de piridina sustituidos útiles para controlar la transmisión sináptica química.**

30 Prioridad: **02.02.2000 US 496538**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US

72 Inventor/es: **Lin, Nan-Horng y**
Dong, Liming

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 286 105 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

Compuestos de piridina sustituidos útiles para controlar la transmisión sináptica química.

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a una serie de compuestos de piridina sustituidos, al empleo de tales compuestos para la fabricación de un medicamento para controlar selectivamente la liberación de neurotransmisores en mamíferos utilizando estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas conteniendo estos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos que controlan selectivamente la transmisión sináptica química ofrecen una utilidad terapéutica al tratar trastornos que están asociados con disfunciones en la transmisión sináptica. Esta utilidad puede provenir de controlar la transmisión química presináptica o postsináptica. El control de la transmisión sináptica química es, a su vez, un resultado directo de una modulación de la excitabilidad de la membrana sináptica. El control presináptico de la excitabilidad de la membrana resulta del efecto directo que un compuesto activo tenga sobre los orgánulos y enzimas presentes en la terminación nerviosa para sintetizar, almacenar y liberar el neurotransmisor, así como el proceso para la recaptación activa. El control postsináptico de la excitabilidad de la membrana resulta de la influencia que un compuesto activo tenga sobre los orgánulos citoplasmáticos que responden a la acción neurotransmisora.

Una explicación de los procesos involucrados en la transmisión sináptica química ayudaran a ilustrar más completamente las aplicaciones potenciales de la invención (para una explicación más completa de la transmisión sináptica química referirse a Hoffman y col., "Neuro-transmission: The autonomic and somatic motor nervous systems", en: *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª ed., J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon y A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, Nueva York, 1996, págs. 105-139).

Típicamente, la transmisión sináptica química empieza con un estímulo que despolariza el potencial transmembranal de la unión sináptica por encima del umbral que provoca un potencial de acción todo-nada en un axón nervioso. El potencial de acción se propaga a la terminación nerviosa, donde los flujos iónicos activan un proceso de movilización que conduce a la secreción de neurotransmisores y "transmisión" a la célula postsináptica. Aquellas células que reciben la comunicación desde los sistemas nerviosos central y periférico en forma de neurotransmisores son mencionadas como "células excitables". Las células excitables son células tales como nervios, células del músculo liso, células cardíacas y glándulas. El efecto de un neurotransmisor sobre una célula excitable puede ser el originar un potencial postsináptico excitatorio o inhibitorio (PPSE o PPSI, respectivamente) dependiendo de la naturaleza del receptor postsináptico para el neurotransmisor concreto, y del alcance al que están presentes otros neurotransmisores. Si un neurotransmisor concreto origina excitación o inhibición depende, principalmente, de los canales iónicos que estén abiertos en la membrana postsináptica (esto es, en la célula excitable).

Los PPSEs resultan, típicamente, de una despolarización local de la membrana debido a una permeabilidad incrementada generalizada a los cationes (notablemente Na^+ y K^+), mientras que los PPSIs son el resultado de estabilización o hiperpolarización de la excitabilidad de la membrana debido a un aumento en la permeabilidad a, principalmente, iones más pequeños (incluyendo K^+ y Cl^-). Por ejemplo, el neurotransmisor acetilcolina excita las uniones musculares esqueléticas abriendo la permeabilidad de los canales para Na^+ y K^+ . En otras sinapsis, tales como las células cardíacas, la acetilcolina puede ser inhibitoria, ante todo resultando de un aumento en la conductancia de K^+ .

Los efectos biológicos de los compuestos de la presente invención resultan de la modulación de un subtipo concreto de receptor de acetilcolina. Por lo tanto, es importante comprender las diferencias entre dos subtipos de receptores. Las dos subfamilias distintas de receptores de acetilcolina están definidas como receptores nicotínicos de acetilcolina y receptores muscarínicos de acetilcolina (ver *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, en la obra citada*).

Las respuestas de estos subtipos de receptores están mediadas por dos clases completamente diferentes de sistemas de segundos mensajeros. Cuando el receptor nicotínico de acetilcolina se activa, la respuesta es un flujo incrementado de iones extracelulares específicos (por ejemplo, Na^+ , K^+ y Ca^{++}) a través de la membrana neuronal. Por contraste, la activación del receptor muscarínico de acetilcolina conduce a cambios en sistemas intracelulares que contengan moléculas complejas tales como proteínas G y fosfatos de inositol. De este modo, las consecuencias biológicas de la activación del receptor nicotínico de acetilcolina son distintas de las de la activación del receptor muscarínico. De una forma análoga, la inhibición de los receptores nicotínicos de acetilcolina produce aún otros efectos biológicos, los cuales son distintos y diferentes de los que surgen de la inhibición de los receptores muscarínicos.

Como se indicó antes, los dos sitios principales a los que los compuestos fármaco que afectan a la transmisión sináptica química pueden ser dirigidos son la membrana presináptica y la membrana postsináptica. Las acciones de los fármacos dirigidos hacia el sitio presináptico pueden estar mediadas mediante receptores presinápticos que responden al neurotransmisor que la misma estructura secretora ha liberado (esto es, mediante un autorreceptor), o mediante un receptor presináptico que responde a otro neurotransmisor (esto es, mediante un heteroreceptor). Las acciones de los fármacos dirigidos hacia la membrana postsináptica imitan la acción del neurotransmisor endógeno o inhiben la interacción del neurotransmisor endógeno con un receptor postsináptico.

Ejemplos clásicos de fármacos que modulen la excitabilidad de la membrana postsináptica son los agentes bloqueantes neuromusculares, los cuales interactúan con los receptores nicotínicos de los canales controlados por acetilcolina en el músculo esquelético, por ejemplo, agentes competitivos (estabilizantes) tales como curare, o agentes despolarizantes tales como succinilcolina.

5 En el sistema nervioso central, las células postsinápticas pueden tener muchos neurotransmisores que les afectan. Esto hace difícil saber el equilibrio neto preciso de la transmisión sináptica química necesario para controlar una célula dada. No obstante, diseñando compuestos que solo afecten selectivamente a un receptor pre o postsináptico, es posible modular el equilibrio neto de todas las otras contribuciones. Obviamente, cuanto más se comprenda acerca de la transmisión sináptica química en los trastornos del SNC, más fácil sería diseñar fármacos para tratar tales trastornos.

15 Conociendo cómo actúan los neurotransmisores específicos en el SNC permite a uno especular acerca de los trastornos que puedan ser tratables con ciertos fármacos activos para el SNC. Por ejemplo, la dopamina está ampliamente reconocida como un importante neurotransmisor en los sistemas nerviosos centrales de humanos y animales. Muchos aspectos de la farmacología de la dopamina han sido examinados por Roth y Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", en: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, F. E. Bloom y D. J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, págs. 227-243). Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una pérdida primaria de neuronas conteniendo dopamina de la vía nigroestriatal, la cual produce una profunda pérdida de control motor. Se ha descubierto que las estrategias terapéuticas para reemplazar la deficiencia de dopamina con productos miméticos de dopamina, así como administrar agentes farmacológicos que modifiquen la liberación de dopamina y otros neurotransmisores, tienen beneficio terapéutico ("Parkinson's Disease", en: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, en la obra citada, págs. 1.479-1.484).

25 Se están buscando todavía nuevos y selectivos agentes controladores de neurotransmisores, con la esperanza de que uno o más sean útiles en estados de enfermedad importantes, pero todavía escasamente controlados, o en modelos del comportamiento. Por ejemplo, la demencia, tal como se ve en la enfermedad de Alzheimer o Parkinsonismo, permanece incurable en su mayor parte. Los síntomas del alcoholismo crónico y del abandono de la nicotina implican aspectos del sistema nervioso central, como lo hace el trastorno del comportamiento Trastorno por Déficit de Atención (TDA). Los agentes específicos para el tratamiento de estos y afines trastornos son pocos en número o no existentes.

35 Una discusión más completa de la posible utilidad, como agentes activos para el SNC, de compuestos con actividad como ligandos colinérgicos selectivos para receptores nicotínicos neuronales (esto es, para controlar la transmisión sináptica química), puede ser encontrada en la Patente U.S. 5.472.958, según Gunn y col., publicada el 5 de diciembre de 1995, la cual está incorporada aquí como referencia.

40 Los agonistas de acetilcolina existentes son terapéuticamente subóptimos para tratar las condiciones discutidas antes. Por ejemplo, tales compuestos tienen farmacocinéticas desfavorables (por ejemplo, arecolina y nicotina), escasa potencia y carencia de selectividad (por ejemplo, nicotina), escasa penetración en el SNC (por ejemplo, carbacol) o escasa biodisponibilidad oral (por ejemplo, nicotina). Además, otros agentes tienen muchas acciones agonistas centrales no deseadas, incluyendo hipotermia, hipolocomoción y estremecimiento, y efectos secundarios periféricos incluyendo miosis, lacrimación, defecación y taquicardia (Benowitz y col., en: *Nicotine Psychopharmacology*, S. Wonnacott, M. A. H. Russel & I. P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, págs. 112-157; y M. Davidson y col., en *Current Research in Alzheimer Therapy*, E. Giacobini y R. Becker, ed.; Taylor & Francis, Nueva York, 1988, págs. 333-336).

50 Williams y col., informan del empleo de moduladores de los canales colinérgicos para tratar las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. M. Williams y col., "Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5, págs. 1.035-1.045 (1996). Salin-Pascual y col. informan de la mejora a corto plazo de pacientes no fumadores, que padecen de depresión, mediante tratamiento con parches de nicotina. R. J. Salin-Pascual y col., "Antidepressant Effect of Transdermal Nicotine Patches in Non-Smoking Patients with Major Depression", *J. Clin. Psychiatry*, v. 57, págs. 387-389 (1996).

55 En GB 2 208 510A, Patente U.S. N° 4.929.625, Patente U.S. N° 5.082.843 y Patente U.S. N° 4.997.839 se revelan éteres que son útiles como antagonistas de receptores específicos 5-hidroxitriptamina (5-HT). Sin embargo, estas referencias revelan una porción 2-piridilo unida mediante oxígeno a un anillo azabíclico saturado tal como quinuclidinilo o tropanilo. Los piridin-2-éteres analgésicos también están revelados en la Patente U.S. N°s 4.946.836 y 4.643.995. En estas referencias, una porción 2-piridilo está unida a un anillo cicloalifático, conteniendo nitrógeno, mediante una unión -O-(CH₂)_n-.

60 En la Patente U.S. N° 5.629.325 se revelan compuestos éter heterocíclicos de 3-piridiloximetilo útiles para controlar la transmisión sináptica química, en donde una porción 3-piridilo está unida a un anillo cicloalifático, conteniendo nitrógeno, mediante una unión -O-CH₂-. La Solicitud de Patente PCT WO 94/08992 revela diversos compuestos heterocíclicos 3-piridiloxi que están no sustituidos o monosustituidos en los anillos piridina con grupos tales como Br, Cl, F, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; tales compuestos también descritos por tener utilidad para intensificar la función cognitiva.

ES 2 286 105 T3

En la Patente U.S. Nº 5.037.841 se revelan, entre otros, pirrolidinas 1,3-disustituidas que tienen acción farmacológica en el sistema nervioso central, en donde el nitrógeno de la pirrolidina está sustituido por un grupo $-(CH_2)_n-B$, y unido por éter a un piridilo sustituido.

5 En la Solicitud de Patente Europea Nº 0 673 927 A1 se revelan, entre otros, compuestos amina cíclicos eficaces contra la demencia senil, en donde el anillo está unido por éter a un 3-piridilo.

En WO 99/24422 se revelan derivados éter de anillos aza y su uso como moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina.

10

La Patente U.S. Nº 4.206.117 revela derivados de 3-piridil-aminoalquil éter.

La Patente U.S. Nº 5.852.041 revela una clase de compuestos de piridina que son moduladores de los receptores de acetilcolina.

15

WO 99/51216 revela piridiloxialquilaminas para tratar trastornos del sistema nervioso central.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de compuestos perfeccionados para controlar la transmisión sináptica química.

20

Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar nuevos compuestos de piridina sustituidos. Es un objeto adicional de esta invención proporcionar tales compuestos, los cuales controlen selectivamente la liberación de neurotransmisores.

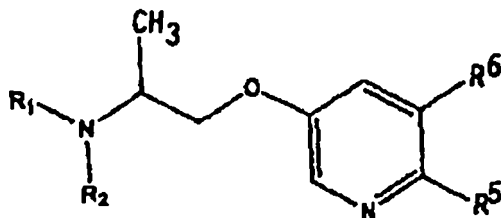
25 Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a una serie de compuestos de piridina sustituidos, al empleo de tales compuestos para la fabricación de un medicamento para controlar selectivamente la liberación de neurotransmisores en mamíferos utilizando estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas incluyendo estos compuestos. Más concretamente, la presente invención está dirigida a compuestos seleccionados del grupo que se compone de:

30

(a) un compuesto de la estructura

35



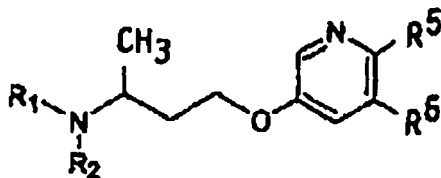
40

o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es hidrógeno; R^5 es F, Cl o Br; y R^6 es metilo, F, Cl o Br;

45

(b) un compuesto de la estructura

50



55

o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es metilo; R^5 es F, Cl o Br; y R^6 es metilo, F, Cl o Br;

60

(c) 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible;

(d) ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico;

(e) 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible;

65

(f) ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico;

(g) ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico;

(h) ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico;

(i) ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico; y

5 (j) ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico.

Los compuestos actualmente preferidos abarcan 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina, 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina, 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina, 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina, 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina y sales de los mismos farmacéuti-
10 camente admisibles incluyendo, pero no se limitan a, el ácido p-toluensulfónico.

Descripción detallada de la invención

15 Como se utiliza aquí, el término “composición” pretende abarcar un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las abreviaturas que se han utilizado en los esquemas de reacción y ejemplos que siguen tienen los significados siguientes: BOC para t-butiloxicarbonilo, Et₂O para éter dietílico, AcOEt para acetato de etilo, MeOH para metanol, EDC para dicloruro de etileno, Fmoc para 9-fluorenilmetoxicarbonilo, DMF para dimetilformamida, LAH para hidruro de litio y aluminio, DEAD para dietilazodicarboxilato, y TFA para ácido trifluoroacético.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en forma de sales farmacéuticamente admisibles derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. La frase “sales farmacéuticamente admisibles” quiere decir aquellas sales que son, dentro del campo de aplicación del buen criterio médico, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica excesivas y otras por el estilo, y son equivalentes a una razonable relación beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente admisibles son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen detalladamente sales farmacéuticamente admisibles en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: págs. 1 y siguientes. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o independientemente haciendo reaccionar la función base libre con un ácido orgánico apropiado. Las sales por adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. También, los grupos conteniendo nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Por esa razón, se obtienen productos hidrosolubles, liposolubles o dispersables. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales por adición de ácido farmacéuticamente admisibles incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

45 Las sales por adición de base se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención, haciendo reaccionar una porción, conteniendo ácido carboxílico, con una base apropiada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente admisible, o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente admisibles incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y otras, y cationes amonio y amina abarcando sales de amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y otros. Otras aminas orgánicas representativas, útiles para la formación de sales por adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y otras.

55 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos e inhaladores. El compuesto activo se mezcla, bajo condiciones estériles, con un soporte farmacéuticamente admisible y cualquier conservante, tampón o propelente necesario que se pueda requerir. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, polvos y soluciones también están contemplados como estando dentro del campo de aplicación de esta invención.

60 Se pueden variar los niveles de dosificación reales de los principios activos en la composiciones farmacéuticas de esta invención, a fin de obtener una cantidad de compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración concretos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad del estado a tratar, y el estado e historia médica anterior del paciente a tratar. Sin embargo, está dentro de la destreza de la técnica iniciar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios, para conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

ES 2 286 105 T3

5 Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores u otros, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, cuando exista tal forma, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente admisibles. Alternativamente, el compuesto se puede administrar como composición farmacéutica conteniendo el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente admisibles. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” de compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una razonable relación beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se comprenderá que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico encargado, dentro del campo de aplicación del buen criterio médico. El nivel de dosis específico, terapéuticamente eficaz para cualquier paciente concreto, dependerá de diversos factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores semejantes bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la destreza de la técnica iniciar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios, para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

20 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención, administrados a un humano o animal inferior, puede oscilar desde aproximadamente 0'0001 hasta aproximadamente 1.000 mg/kg/día. Con fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo desde unos 0'001 hasta uso 5 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede ser dividida en dosis múltiples con el fin de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades, o submúltiplos de las mismas, para constituir la dosis diaria.

25 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que constan de compuestos de la presente invención formulados conjuntamente con uno o más soportes no tóxicos farmacéuticamente admisibles. Las composiciones farmacéuticas pueden ser especialmente formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, o como pulverizador oral o nasal. El término “parenteralmente”, como se utiliza aquí, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intraesternales, subcutáneas e intraarticulares.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral constan de soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas, farmacéuticamente admisibles, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos apropiados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y otros), aceites vegetales (tales como el aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el empleo de materiales para revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y mediante el empleo de surfactantes.

45 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser asegurada por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y otros. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y otros. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser producida por la inclusión de agentes que retarden la absorción, tal como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

50 En algunos casos, para prolongar el efecto del fármaco, es conveniente reducir la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el empleo de una suspensión líquida de materia cristalina o amorfa con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende, entonces, de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

60 Se fabrican formas de depósito inyectable formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

65 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se puedan disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

ES 2 286 105 T3

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte farmacéuticamente admisible, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o a) rellenan-tes o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato sódico; e) agentes retardadores de la solución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes tensoactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica; e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede contener agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de tipo similar se pueden emplear también como rellenan-tes en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras, utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y otros.

Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y protecciones, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que libere únicamente el principio(s) activo o, preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones intercaladoras que se puedan utilizar incluyen sustancias polímeras y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuese apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente admisibles. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes tensoactivos, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones pueden contener, además de los compuestos activos, agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios, los cuales se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o soportes adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorio, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el compuesto activo.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas, Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan, en general, de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que están dispersados en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido fisiológicamente admisible y metabolizable, no tóxico, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y otros. Los lípidos preferidos son fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos, utilizados por separado o conjuntamente.

En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976), págs. 33 y siguientes.

El término “profármacos farmacéuticamente admisibles” representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del campo de aplicación del buen criterio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica excesivas y otras, equivalentes a una razonable relación beneficio/riesgo, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. Los profármacos se pueden transformar rápidamente *in vivo* en un compuesto de la presente invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. En T. Higuchi y V. Stella, “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), se proporciona una discusión a fondo.

La presente invención contempla los compuestos sintéticos de la presente invención, así como los compuestos formados mediante transformación *in vivo* en compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, en donde está presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materias de partida disponibles comercialmente, las cuales contienen centros quirales asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por resolución conocida por aquellos especializados en la técnica. Estos métodos de resolución están ejemplificados por (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía, y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente admisibles tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas a tal efecto de la invención.

Los presentes compuestos pueden tener actividad contra trastornos que estén mediados a través del sistema nervioso central. Las referencias siguientes describen diversos trastornos afectados por los receptores nicotínicos de acetilcolina: 1) Williams M., Arneric S. P.: "Beyond the Tobacco Debate: Dissecting Out the Therapeutic Potential of Nicotine", *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1996) 5 (8), págs. 1.035-1.045; 2) Arneric S. P., Sullivan J. P., Williams W.: "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics", en *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Bloom F. E. y Kupfer D. J. (Eds), Raven Press, Nueva York (1995), págs. 95-109; 3) Arneric S. P., Holladay M. W., Sullivan J. P.: "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease", *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1996) 5 (1): 79-100; 4) Lindstrom J.: "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease", *Molecular Neurobiology* (1997) 15, págs. 193-222; y 5) Lloyd G. K., Menzaghi F., Bontempi B., Suto C., Siegel R., Akong M., Stauderman K., Velicelebi G., Johnson E., Harpold M. M., Rao T. S., Saccaan A. I., Chavez-Noriega L. E., Washburn M. S., Vernier J. M., Cosford N. D. P., McDonald L. A.: "The potencial of subtype-selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents", *Life Sciences* (1998) 62 (17/18), págs. 1.601-1.606. Estos trastornos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: dolor (referencias 1 y 2), enfermedad de Alzheimer (referencias 1-5), enfermedad de Parkinson (referencias 1, 4 y 5), trastorno de la memoria, síndrome de Tourette (referencias 1, 2 y 4), trastornos del dormir (referencia 1), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (referencias 1 y 3), neurodegeneración, inflamación, neuroprotección (referencias 2 y 3), esclerosis lateral amiotrófica, ansiedad (referencias 1, 2 y 3), depresión (referencia 2), manía, esquizofrenia (referencias 1, 2 y 4), anorexia y otros trastornos del comer, demencia inducida por SIDA, epilepsia (referencias 1, 2 y 4), incontinencia urinaria (referencia 1), enfermedad de Crohn, migrañas, SPM, disfunción eréctil, toxicomanía, dejar de fumar (referencias 1 y 2) y síndrome inflamatorio intestinal (referencias 1 y 4) entre otros.

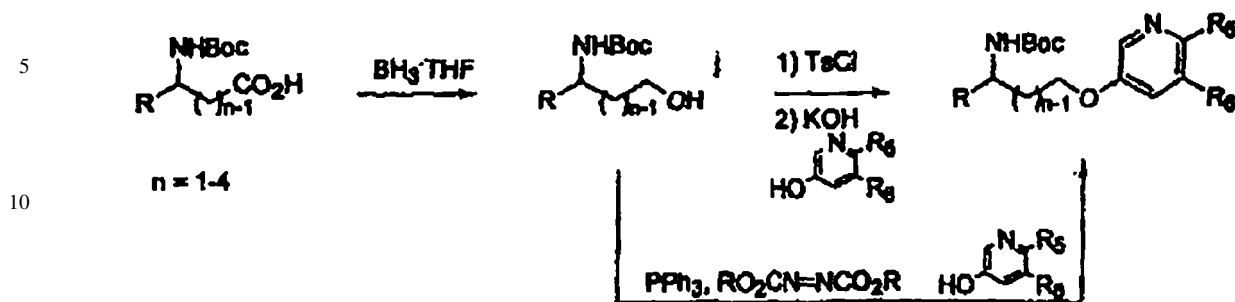
Aquellos compuestos revelados aquí, que sean compuestos de la invención, han sido definidos anteriormente.

Los compuestos y procesos revelados aquí serán entendidos mejor conjuntamente con los esquemas sintéticos siguientes, los cuales ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos revelados aquí.

Los compuestos y procesos revelados aquí serán entendidos mejor conjuntamente con los esquemas sintéticos siguientes, los cuales ilustran los métodos mediante los que se pueden preparar los compuestos revelados aquí. Como se indicó en el Esquema 1, un aminoácido adecuadamente N-prottegido puede ser transformado, en el alcohol correspondiente, mediante la acción de uno de los diversos agentes reductores apropiados, incluyendo, por ejemplo, BH₃-TFH, BH₃-SMe₂, DiBAL-H, LiAlH₄ y otros. Se ilustra el grupo t-butoxicarbonilo (Boc), pero también se pueden utilizar otros grupos N-protectores estándar incluyendo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, bencilo, toluensulfonilo, Fmoc y ftalimido entre otros. Los aminoácidos de partida son quirales, y disponibles generalmente a partir de fuentes comerciales en configuración R o S, así como en la modificación racémica. Puesto que la reducción y posteriores transformaciones se pueden lograr mientras se mantiene la pureza óptica, los métodos perfilados abajo proporcionan el acceso a enantiómeros individuales, así como a racematos de los compuestos finales.

ES 2 286 105 T3

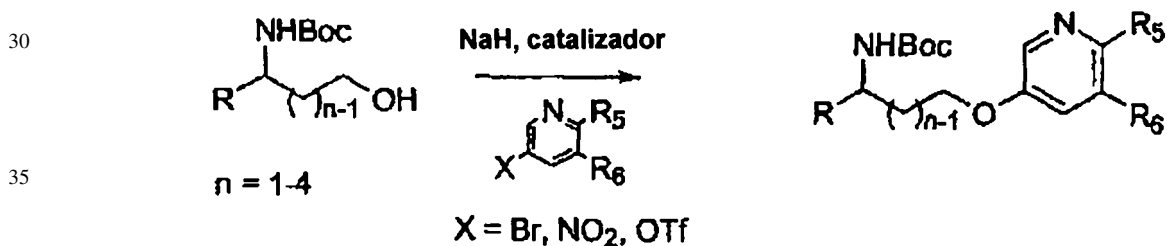
Esquema 1



La formación del éter de piridilo se puede llevar a cabo de dos maneras distintas. Una construcción implica la activación del grupo hidroxilo del aminoalcohol y su posterior desplazamiento mediante una hidropiridina sustituida. De este modo, como se ilustra en el Esquema 1, la transformación del alcohol en un buen grupo saliente, tal como un éster sulfonato (tosilato, mesilato, etc.) o haluros, proporciona la adecuada activación para que la reacción con una hidropiridina, bajo condiciones básicas, produzca el éter. Alternativamente, la activación del alcohol con trifenilfosfina y un azodicarboxilato de alquilo permite la formación del éter bajo condiciones neutras.

En el Esquema 2 se ilustra un modo alternativo para la formación del éter de piridilo.

Esquema 2

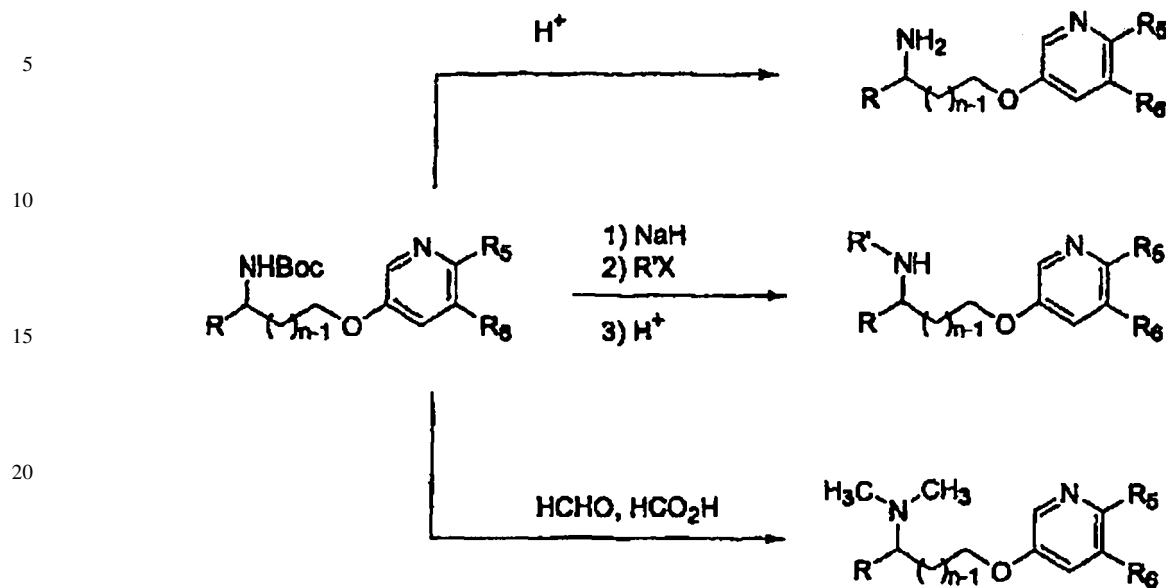


En este proceso, el alcohol se acopla en la sustitución aromática de una piridina sustituida. Grupos salientes apropiados en la piridina incluyen haluro, nitro y trifluorometanosulfonato. En casos favorables, se puede lograr la sustitución mediante reacción del alcóxido, formado a partir del alcohol por acción de hidruro sódico o potásico, directamente con la piridina sustituida. Para piridinas menos reactivas, se puede utilizar un catalizador de metal de transición apropiado (por ejemplo, complejos de paladio o cobre) para facilitar el desplazamiento.

El Esquema 3 ilustra que la desprotección de la amina se puede realizar conjuntamente con la alquilación para proporcionar una amina primaria, secundaria o terciaria, como se desee. De este modo, la alquilación de la amina protegida con Boc, con un haluro de alquilo adecuado, proporciona la introducción de un grupo alquilo. La eliminación del grupo protector bajo condiciones ácidas proporciona la amina secundaria, la cual puede ser alquilada nuevamente con el mismo o diferente grupo alquilo. También se aplican otras manipulaciones estándar de la amina para que las alquilaciones de la amina se puedan llevar a cabo vía condensación con un aldehído o cetona, con reducción mediante NaBH_3CN , NaBH_4 o H_2 (aminación reductiva), o acilación con, por ejemplo, un haluro de acilo seguido por reducción con LiAlH_4 .

De esta manera, se puede introducir la gama de sustituyentes nitrógeno representada en la invención.

Esquema 3



Los compuestos de la invención están presentes en los Ejemplos 1, 4, 7, 9-12, 28, 29, 31-37, 46 y 48. Los compuestos de los otros ejemplos están presentes con fines comparativos y para ilustrar métodos sintéticos.

Ejemplo 1

Se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 1 como sigue.

En primer lugar, se preparó 2-[(S)-N-BOC]-propanol 1A de la manera siguiente. Una solución de N-(terc-butoxi-carbonil)-L-alanina (25 g, 132 mmoles) en THF anhidro (150 ml) a 0°C fue tratada con borano (solución 1M en THF, 200 ml) durante un periodo de 45 minutos. Después se quitó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente solución saturada de CO₃HNa para apagar la reacción. Luego, la solución resultante fue agitada durante la noche. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa que quedó fue extraída 4x con éter etílico. El extracto etéreo combinado fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexanos, para proporcionar un aceite transparente 1A (69%, 15.9 g). MS (Cl/NH₃) m/e 176 (M+H)⁺, 193 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.15 (d, J= 7 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.51 (q, J= 5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J= 11 Hz, 1H), 3.78 (s ancho, 1H).

A continuación se preparó tosilato de 2-[(S)-N-BOC]-propanol 1B de la manera siguiente. Se trató una solución del producto 1A (7.30 g, 41.7 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) a temperatura ambiente con trietilamina (9.3 ml, 66.7 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (9.54 g, 50.1 mmoles), y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ hasta 300 ml, lavada con agua, CO₃HNa al 5%, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexanos, para proporcionar un sólido blanco 1B (61%, 8.40 g). MS (Cl/NH₃) m/e 330 (M+H)⁺, 347 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.16 (d, J= 7 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.57 (s ancho, 1H), 7.35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 6 Hz, 2H).

Después se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 1C de la siguiente manera. Se trató una solución del producto 1B (2.35 g, 7.14 mmoles) en DMF (47 ml) con hidróxido potásico (1.00 g, 17.9 mmoles) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (1.16 g, 8.93 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida a 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexanos, para proporcionar un sólido amarillo claro 1C (53%, 1.07 g). MS (Cl/NH₃) m/e 287 (M+H)⁺, 304 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.30 (d, J= 7 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.92-4.14 (m, 3H), 4.68 (s ancho, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 8.07 (m, 1H).

A continuación se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-cloropiridina p-toluensulfónico 1 como sigue. Se trató una solución del producto 1C (198 mg, 0.691 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (138 mg, 0.726 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. A continuación se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. Luego, el éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío, para proporcionar un sólido blanco 1. Punto de fusión: 110-112°C. MS (APCI⁺) m/e 187 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1.42 (d, J= 5 Hz, 3H), 2.38 (s,

ES 2 286 105 T3

3H), 3'83 (s ancho, 1H), 4'11 (t, J= 8 Hz, 1H), 4'29 (dd, J= 5, 10 Hz, 1H), 7'33 (d, J= 5 Hz, 2H), 7'40-7'50 (m, 2H), 7'67 (d, J= 10 Hz, 2H), 8'05 (s, 1H). Análisis calculado para $C_8H_{11}ClN_2O \cdot 1'2C_7H_8O_3S \cdot 0'4H_2O$: C, 49'18; H, 5'39; N, 6'99. Encontrado: C, 49'13; H, 5'55; N, 6'74. $[\alpha]_D^{25} = +6'1^\circ$ (c = 1'4, MeOH).

5 Ejemplo 2

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 2 como sigue.

Se preparó 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 2A como sigue. Una solución del producto del Ejemplo 1C (220 mg, 0'768 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 8 ml) y ácido fórmico (6 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Se añadió solución acuosa de NaOH (1N) al residuo y se extrajo 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95/5/0'5, para proporcionar el compuesto del título (65%, 113 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 215 (M+H)⁺.

A continuación se preparó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 2 como sigue.

Se trató una solución del producto 2A (100 mg, 0'466 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (93 mg, 0'489 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 2 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 54-56°C. MS (APCI⁺) m/e 215 (M+H)⁺. RMN-¹H (D_2O , 500 MHz) δ : 1'42 (d, J= 5 Hz, 3H), 2'38 (s, 3H), 2'85 (s, 3H), 2'95 (s, 3H), 3'84 (m, 1H), 4'25 (m, 1H), 4'35-4'41 (m, 1H), 7'35 (d, J= 5 Hz, 2H), 7'44-7'68 (m, 2H), 7'68 (d, J= 15 Hz, 2H), 8'08 (m, 1H). Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_2ClO \cdot 1'2C_7H_8O_3S \cdot 0'4H_2O$: C, 51'57; H, 5'97; N, 6'54. Encontrado: C, 51'31; H, 5'99; N, 6'55. $[\alpha]_D^{25} = +2'9^\circ$ (c = 2'5, MeOH).

Ejemplo 3

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 3 como sigue.

En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 3A conforme al siguiente procedimiento.

Se trató una solución del producto 1C (190 mg, 0'633 mmoles) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 80 mg, 1'99 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió yodometano (0'33 ml, 5'31 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de yodometano. Luego, la fase acuosa fue extraída 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro como compuesto del título (80%, 160 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 301 (M+H)⁺, 318 (M+ NH_4)⁺. RMN-¹H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'80 (s, 3H), 3'93 (s ancho, 1H), 4'01 (m, 1H), 4'56 (s ancho, 1H), 7'21 (m, 2H), 8'05 (d, J= 3 Hz, 1H).

A continuación se preparó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 3.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 3A (160 mg, 0'532 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (121 mg, 0'639 mmoles) y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, el residuo fue desecado a vacío para proporcionar 3 como sólido blanco. Punto de fusión: 56-58°C. MS (Cl/ NH_3) m/e 201 (M+H)⁺. RMN-¹H (D_2O , 500 MHz) δ : 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'37 (s, 3H), 2'77 (s, 3H), 3'72 (m, 1H), 4'17 (m, 1H), 4'34 (m, 1H), 7'33 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'40-7'47 (m, 2H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'05 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para $C_9H_{13}N_2ClO \cdot 1'4C_7H_8O_3S \cdot 0'4H_2O$: C, 50'30; H, 5'61; N, 6'24. Encontrado: C, 50'49; H, 5'90; N, 6'09. $[\alpha]_D^{25} = +6'6^\circ$ (c = 1'1, MeOH).

Ejemplo 4

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 4 según el procedimiento siguiente.

Primero se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 4A como sigue.

Se trató una solución del producto 1B (2'25 g, 6'84 mmoles) en DMF (40 ml) con hidróxido potásico (960 mg, 17'1 mmoles) y 2-fluoro-5-hidroxipiridina (970 mg, 8'55 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó el DMF a presión reducida y 60°C. Después, se disolvió el residuo en una mezcla de H_2O y CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera, luego desecada (SO_4Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a

ES 2 286 105 T3

media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 4A (27%, 500 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 271 (M+H)⁺, 288 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'31 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 3'97-4'23 (m, 3H), 4'68 (s ancho, 1H), 6'76 (m, 1H), 7'35 (m, 1H), 7'86 (s, 1H).

5 Luego se preparó 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 4B. Se trató una solución del producto 4A (500 mg, 1'85 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. Luego se disolvió el residuo en solución saturada de carbonato sódico, y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH/
10 NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 4B (270 mg, 86%). MS (Cl/NH₃) m/e 171 (M+H)⁺, 188 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'20 (d, J= 7 Hz, 3H), 3'38 (m, 1H), 3'73 (dd, J= 7, 8 Hz, 1H), 3'91 (dd, J= 4, 9 Hz, 1H), 6'85 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'34 (m, 1H), 7'83 (m, 1H).

Se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 4 como sigue.

15 Se trató una solución de 4B (87 mg, 0'512 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (102 mg, 0'537 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Luego se desecó el residuo a vacío para proporcionar 4 como sólido blanco. Punto de fusión: 139-141°C. MS (Cl/NH₃) m/e 171 (M+H)⁺, 188 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'41 (s, 3H), 3'84 (m, 1H), 4'12 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'32 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 7'09 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'64 (m, 1H), 7'70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'89 (m, 1H). Análisis calculado para C₈H₁₁N₂FO-C₇H₈O₃S: C, 52'62; H, 5'59; N, 8'81. Encontrado: C, 52'61; H, 5'79; N, 8'01. [α]_D²⁵ = +7'0° (c = 1'3, MeOH).

25 Ejemplo 5

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 5 según el procedimiento siguiente.

30 Primero se preparó 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 5A como sigue. Una solución del producto 4A (180 mg, 1'06 mmoles) en la mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 5A (42%, 88 mg). MS
35 (Cl/NH₃) m/e 199 (M+H)⁺.

Luego, se fabricó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 5 como sigue.

40 Se trató una solución de 5A (88 mg, 0'444 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (89 mg, 0'467 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Luego se desecó a vacío para proporcionar 5 como sólido blanco. Punto de fusión: 81-83°C. MS (Cl/NH₃) m/e 199 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'40 (s, 3H), 2'91 (s, 6H), 3'90 (m, 1H), 4'26 (dd, J= 8, 11 Hz, 1H), 4'49 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 7'10 (dd, J= 2, 9 Hz, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'65 (m, 1H), 7'70 (d, J= 9 Hz, 2H), 8'90 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂FO·1'1C₇H₈O₃S: C, 54'84; H, 6'19; N, 7'23. Encontrado: C, 54'48; H, 6'35; N, 7'20. [α]_D²⁵ = +5'1° (c = 0'85, MeOH).

50 Ejemplo 6

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 6 según el procedimiento siguiente. En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 6A como sigue. Se trató una solución del producto 4A (510 mg, 1'89 mmoles) en THF (15 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 227 mg, 5'67 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió iodometano (0'94 ml, 15'1 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron el THF y el exceso de iodometano a presión reducida. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro como compuesto del título (80%,
60 320 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'80 (s, 3H), 3'98 (s ancho, 2H), 4'53 (s ancho, 1H), 6'86 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'32 (m, 1H), 7'82 (s, 1H).

Después se preparó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 6 de la manera siguiente.

65 Se trató una solución del producto 6A (320 mg, 1'13 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (236 mg, 1'24 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Después se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado

ES 2 286 105 T3

y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 6 como sólido blanco. Punto de fusión: 85-87°C. MS (Cl/NH₃) m/e 185 (M+H)⁺, 202 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'45 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'78 (s, 3H), 3'73 (m, 1H), 4'18 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'35 (dd, J= 3, 7 Hz, 1H), 7'08 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'62 (m, 1H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'87 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 53'92; H, 5'94; N, 7'86. Encontrado: C, 53'82; H, 5'79; N, 7'63. [α]_D²⁵ = +8'2° (c = 3'5, MeOH).

Ejemplo 7

10 Se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 7 según el procedimiento siguiente.

15 En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 7A como sigue. Se trató una solución del producto 1B (2'40 g, 7'30 mmoles) en DMF (30 ml) con hidróxido potásico (1'02 g, 18'3 mmoles) y 2-cloro-3-bromo-5-hidroxipiridina (1'90 g, 9'13 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. Después se disolvió el residuo en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada 2x con agua, y 1x con salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. Fue cromatografiada a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 7A (59%, 1'58 g). MS (Cl/NH₃) m/e 365 (M+H)⁺, 382 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'30 (dd, J= 3, 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 3'96-4'11 (m, 2H), 4'55 (s ancho, 1H), 7'53 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'06 (m, 1H).

20 Después se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 7 como sigue.

25 Se trató una solución del producto 7A (140 mg, 0'421 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (121 mg, 0'639 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado a vacío para proporcionar 7 como sólido blanco. Punto de fusión: 156-158°C. MS (Cl/NH₃) m/e 265 (M+H)⁺, 282 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 3'85 (m, 1H), 4'14 (dd, J= 7, 10 Hz, 1H), 4'32 (dd, J= 4, 10 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'84 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'09 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₈H₁₀N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 41'16; H, 4'14; N, 6'40. Encontrado: C, 41'15; H, 4'29; N, 6'30. [α]_D²⁵ = +6'9° (c = 1'4, MeOH).

Ejemplo 8

35 Se preparó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 8 según el procedimiento siguiente.

40 En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 8A como sigue. Una solución del producto 7A (270 mg, 0'739 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 7A como aceite amarillo claro (61%, 133 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 293 (M+H)⁺.

45 Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 8 como sigue.

50 Se trató una solución de 8A (130 mg, 0'442 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (95 mg, 0'499 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 8 como sólido blanco higroscópico. MS (Cl/NH₃) m/e 293 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'92 (s, 6H), 3'91 (m, 1H), 4'27 (dd, J= 8, 11 Hz, 1H), 4'40 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'86 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'10 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 43'84; H, 4'76; N, 6'01. Encontrado: C, 43'93; H, 4'81; N, 5'76. [α]_D²⁵ = +2'5° (c = 0'60, MeOH).

Ejemplo 9

60 Se preparó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 9 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 9A como sigue.

65 Se trató una solución del producto 7A (270 mg, 0'739 mmoles) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 89 mg, 2'22 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió iodometano (0'37 ml, 5'95 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10

ES 2 286 105 T3

ml). Se eliminaron el THF y el exceso de yodometano a presión reducida. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 9A (67%, 187 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 379 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺.

5

Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 9 como sigue.

Se trató una solución del producto 9A (187 mg, 0'493 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (103 mg, 0'542 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Luego, se añadió éter etílico y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 9 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 48-50°C. MS (Cl/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺, 296 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'45 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'36 (s, 3H), 2'78 (s, 3H), 3'73 (m, 1H), 4'16 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'33 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'30 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'65 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'76 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'02 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₂N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 42'54; H, 4'46; N, 6'20. Encontrado: C, 42'27; H, 4'51; N, 5'95. [α]_D²⁵ = +4'8° (c = 4'8, MeOH).

15

20 Ejemplo 10

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 10 según el procedimiento siguiente.

25 En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 10A como sigue.

Se trató una solución del producto 1B (1'35 g, 4'10 mmoles) en DMF (30 ml) con hidróxido potásico (570 mg, 10'2 mmoles) y 2-cloro-3-metil-5-hidroxipiridina (730 mg, 5'09 mmoles), y luego se agitó a 85°C durante la noche. Después se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera. Luego, fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 10A (24%, 300 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'29 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 2'35 (s, 3H), 3'95 (d, J= 4 Hz, 2H), 4'02 (s ancho, 1H), 4'68 (s ancho, 1H), 7'13 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'92 (d, J= 3 Hz, 1H).

35

Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 10 como sigue. Se trató una solución del producto 10A (53 mg, 0'177 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (37 mg, 0'195 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado a vacío para proporcionar un sólido blanco 10. Punto de fusión: 181-183°C. MS (Cl/NH₃) m/e 201 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'36 (s, 3H), 2'40 (s, 3H), 3'84 (m, 1H), 4'12 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'31 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'37 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'93 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂ClO·C₇H₈O₃S: C, 51'54; H, 5'68; N, 7'51. Encontrado: C, 51'53; H, 5'57; N, 7'33. [α]_D²⁵ = +7'0° (c = 0'32, MeOH).

45

Ejemplo 11

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 11 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 11A como sigue.

Una solución del producto 10A (115 mg, 0'383 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió después solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 11A como aceite amarillo claro (41%, 36 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺.

60

Después se preparó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 11 como sigue.

Se trató una solución del producto 11A (36 mg, 0'158 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (33 mg, 0'173 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecada a vacío para proporcionar 11 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 58-60°C. MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'37 (s, 3H), 2'40 (s, 3H), 2'88 (s ancho, 3H),

65

ES 2 286 105 T3

2'95 (s ancho, 3H), 3'87 (m, 1H), 4'25 (m, 1H), 4'41 (m, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'47 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'95 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para $C_{11}H_{17}N_2ClO \cdot 1'45C_7H_8O_3S \cdot 0'40H_2O$: C, 52'31; H, 6'10; N, 5'77. Encontrado: C, 52'00; H, 6'12; N, 6'06. $[\alpha]_D^{25} = +3'8^\circ$ (c = 0'21, MeOH).

5 Ejemplo 12

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 12 según el procedimiento siguiente.

10 En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 12A como sigue.

Se trató una solución del producto 10A (127 mg, 0'423 mmoles) en THF (8 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 51 mg, 1'27 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió iodometano (0'21 ml, 3'38 mmoles) y después se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de iodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 12A (72%, 96 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 315 (M+H)⁺, 332 (M+ NH_4)⁺. RMN-¹H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'35 (s, 3H), 2'80 (s, 3H), 3'89-4'03 (m, 2H), 4'56 (m, 1H), 7'10 (s ancho, 1H), 7'89 (d, J= 3 Hz, 1H).

A continuación, se preparó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 12 como sigue.

25

Se trató una solución del producto 12A (96 mg, 0'305 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (64 mg, 0'336 mmoles), y después se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 12 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 62-64°C. MS (Cl/ NH_3) m/e 215 (M+H)⁺. RMN-¹H (D_2O , 500 MHz) δ : 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'37 (s, 3H), 2'41 (s, 3H), 2'77 (s, 3H), 3'72 (m, 1H), 4'19 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'37 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'33 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'45 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'94 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_2ClO \cdot 1'25C_7H_8O_3S \cdot 0'3H_2O$: C, 51'73; H, 5'93; N, 6'43. Encontrado: C, 51'77; H, 5'68; N, 6'32. $[\alpha]_D^{25} = +6'9^\circ$ (c = 2'2, MeOH).

35

Ejemplo 13

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 13 según el procedimiento siguiente.

40

En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 13A como sigue.

Se puso a reflujo a 100°C, durante la noche, una solución del producto 7A (620 mg, 1'70 mmoles), 4-vinilpiridina (0'23 ml, 2'12 mmoles), acetato de paladio (II) (16 mg, 0'071 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (44 mg, 0'145 mmoles) y trietilamina (0'85 ml, 6'12 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO_4Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado después a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 13A como sólido blanco (73%, 480 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 390 (M+H)⁺.

50

Luego, se preparó 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 13B como sigue.

Se trató una solución del producto 13A (120 mg, 0'308 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) con ácido trifluoroacético (1 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en solución saturada de carbonato sódico y extraído 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 13B (79%, 70 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 290 (M+H)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 13 como sigue. Se trató una solución del producto 13B (70 mg, 0'242 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (51 mg, 0'266 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecada a vacío para proporcionar 13 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 69-71°C. MS (Cl/ NH_3) m/e 290 (M+H)⁺.

65 RMN-¹H (D_2O , 500 MHz) δ : 1'48 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'35 (s, 3H), 3'87 (m, 1H), 4'14 (m, 1H), 4'31 (dd, J= 4, 10 Hz, 1H), 7'10 (d, J= 6 Hz, 2H), 7'29 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'45 (d, J= 16 Hz, 2H), 7'64 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'68 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'93 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'45 (d, J= 6 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{15}H_{16}N_3ClO \cdot 1'65C_7H_8O_3S \cdot 1'15H_2O$: C, 53'63; H, 5'34; N, 7'07. Encontrado: C, 53'83; H, 5'25; N, 6'77. $[\alpha]_D^{25} = +1'3^\circ$ (c = 0'75, MeOH).

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 14

Se preparó ácido 5-[(S)-2-*N*-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina *p*-toluensulfónico 14 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-*N*-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 14A como sigue.

Una solución del producto 13A (220 mg, 0'564 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 14A como aceite amarillo claro (99%, 163 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 318 (M+H)⁺.

Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-*N*-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina *p*-toluensulfónico 14 como sigue.

Se trató una solución del producto 14A (133 mg, 0'420 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (88 mg, 0'462 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó el residuo a vacío para proporcionar 14 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 79-81°C. MS (Cl/NH₃) m/e 318 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'46 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'33 (s, 3H), 2'90 (s, 3H), 2'98 (s, 3H, 6H), 3'93 (m, 1H), 4'30 (dd, J= 8, 11 Hz, 1H), 4'42 (m, 1H), 7'23 (s, 1H), 7'27 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'62 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'69 (d, J= 16 Hz, 1H), 7'75 (d, J= 2 Hz, 1H), 7'96 (d, J= 7 Hz, 2H), 8'08 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'59 (d, J= 6 Hz, 2H). Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₃ClO·1'5C₇H₈O₃S·0'75H₂O: C, 56'02; H, 5'73; N, 7'13. Encontrado: C, 56'23; H, 5'72; N, 6'83. [α]_D²⁵ = +0'80° (c = 1'0, MeOH).

Ejemplo 15

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloropiridina *p*-toluensulfónico 15 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 2-[(S)-*N*-BOC]-butanol 15A como sigue. Una solución de ácido *N*-(terc-butoxicarbonil)-*L*-α-aminobutírico (15 g, 73'8 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a 0°C fue tratada con borano (solución 1M en THF, 200 ml) durante un periodo de 45 minutos. Después se quitó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente solución saturada de CO₃HNa para apagar la reacción. Luego, la solución resultante fue agitada durante la noche. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa que quedó fue extraída 4x con éter etílico. El extracto etéreo combinado fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar un aceite transparente 15A (55%, 7'73 g). MS (Cl/NH₃) m/e 190 (M+H)⁺, 207 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0'96 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 1'39-1'67 (m, 2H), 3'52-3'59 (m, 2H), 3'69 (m, 1H), 4'61 (s ancho, 1H).

A continuación se preparó tosilato de 2-[(S)-*N*-BOC]-butanol 15B como sigue.

Se trató una solución del producto 15A (7'60 g, 40'2 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente con trietilamina (8'9 ml, 66'3 mmoles) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (9'58 g, 50'3 mmoles), y después se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ hasta 300 ml, lavada con agua, CO₃HNa al 5%, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar 15B (58%, 8'01 g). MS (Cl/NH₃) m/e 344 (M+H)⁺, 361 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0'88 (t, J= 8 Hz, 3H), 1'41 (s, 9H), 1'45-1'55 (m, 2H), 2'45 (s, 3H), 3'65 (s ancho, 1H), 3'97-4'07 (m, 2H), 4'56 (m, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'79 (d, J= 6 Hz, 2H).

A continuación se preparó 5-[(S)-2-*N*-BOC-amino-1-butiloxi]-2-cloropiridina 15C como sigue.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 15B (1'38 g, 4'02 mmoles) en DMF (20 ml) con hidróxido potásico (338 mg, 6'03 mmoles) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (651 mg, 5'03 mmoles), y se agitó después a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 15C (11%, 130 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺, 318 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0'99 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 1'59-1'75 (m, 2H), 3'85 (m, 1H), 4'00 (d, J= 4 Hz, 2H), 4'67 (s ancho, 1H), 7'22 (s, 2H), 8'06 (d, J= 2 Hz, 1H).

A continuación se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloropiridina *p*-toluensulfónico 15 como sigue.

ES 2 286 105 T3

Se trató una solución del producto 15C (127 mg, 0'432 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (88 mg, 0'463 mmoles) y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego, se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. A continuación se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío, para proporcionar un sólido amarillo claro 15. Punto de fusión: 145-147°C. MS (Cl/NH₃) m/e 201 (M+H)⁺, 218 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'06 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'78-1'90 (m, 2H), 2'39 (s, 3H), 3'67 (m, 1H), 4'20 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'35 (dd, J= 3, 12 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44 (d, J= 8 Hz, 1H), 7'49 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'70 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'09 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂ClO·1'25C₇H₈O₃S: C, 51'26; H, 5'57; N, 6'74. Encontrado: C, 51'15; H, 5'29; N, 6'67. [α]_D²⁵ = +11'7° (c = 0'60, MeOH).

Ejemplo 16

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 16 según el procedimiento siguiente.

Primero se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina 16A como sigue.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 15B (1'41 g, 4'11 mmoles) en DMF (30 ml) con hidróxido potásico (575 mg, 10'3 mmoles) y 2-fluoro-5-hidroxipiridina (581 mg, 5'14 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. Se disolvió el residuo en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera. Luego fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 16A (13%, 152 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0'99 (t, J= 8 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 1'59-1'78 (m, 2H), 3'85 (m, 1H), 4'00 (d, J= 4 Hz, 2H), 4'67 (s ancho, 1H), 6'86 (dd, J= 3, 8 Hz, 1H), 7'39 (m, 1H), 7'82 (s, 1H).

Luego se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 16 como sigue.

Se trató una solución del producto 16A (75 mg, 0'264 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (55 mg, 0'289 mmoles), y después se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego, se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar un sólido blanco 16. Punto de fusión: 140-142°C. MS (Cl/NH₃) m/e 185 (M+H)⁺, 202 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'06 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'78-1'90 (m, 2H), 2'40 (s, 3H), 3'65 (m, 1H), 4'18 (dd, J= 7, 8 Hz, 1H), 4'35 (m, J= 3 Hz, 1H), 7'08 (m, 1H), 7'37 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'62 (s ancho, 1H), 7'79 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'88 (d, J= 1 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 53'92; H, 5'94; N, 7'86. Encontrado: C, 53'72; H, 5'96; N, 7'65. [α]_D²⁵ = +8'8° (c = 0'60, MeOH).

Ejemplo 17

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 17 según el procedimiento siguiente.

Primero, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-metilamino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina 17A como sigue.

Se trató una solución del producto 16A (170 mg, 0'493 mmoles) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 59 mg, 1'48 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Después se añadió iodometano (0'25 ml, 3'94 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron el THF y el exceso de iodometano a presión reducida. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 17A (79%, 116 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 299 (M+H)⁺, 316 (M+NH₄)⁺.

Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-metilamino-1-butiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 17 como sigue.

Se trató una solución del producto 17A (116 mg, 0'389 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (81 mg, 0'426 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Después se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después se desecó a vacío para proporcionar 17. MS (Cl/NH₃) m/e 199 (M+H)⁺, 216 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'04 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'80-1'94 (m, 2H), 2'37 (s, 3H), 2'79 (s, 3H), 3'52 (m, 1H), 4'25 (dd, J= 6, 11 Hz, 1H), 4'37 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'06 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'34 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'60 (m, 1H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'86 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 55'12; H, 6'26; N, 7'56. Encontrado: C, 54'73; H, 6'07; N, 7'20. [α]_D²⁵ = +8'9° (c = 1'2, MeOH).

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 18

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 18 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 18A como sigue.

Se trató una solución del producto 15B (3'16 g, 9'21 mmoles) en DMF (40 ml) con hidróxido potásico (1'29 g, 23'0 mmoles) y 2-cloro-3-bromo-5-hidroxipiridina (2'40 g, 11'5 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Luego se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. Se disolvió el residuo en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera. Fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 18A (10%, 345 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 379 (M+H)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0'99 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 1'59-1'78 (m, 2H), 3'85 (m, 1H), 4'01 (d, J= 4 Hz, 2H), 4'67 (s ancho, 1H), 7'52 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'05 (d, J= 3 Hz, 1H).

Después se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 18 como sigue.

Se trató una solución del producto 18A (52 mg, 0'137 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (29 mg, 0'153 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar un sólido blanco 18. Punto de fusión: 141-143°C. MS (Cl/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1'06 (t, J= 8 Hz, 3H), 1'80-1'90 (m, 2H), 2'40 (s, 3H), 3'65 (m, 1H), 4'21 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'35 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'85 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'11 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₂N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 42'54; H, 4'46; N, 6'20. Encontrado: C, 42'62; H, 4'52; N, 6'14. [α]_D²⁵ = +12'7° (c = 0'30, MeOH).

Ejemplo 19

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 19 como sigue.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 19A como sigue.

Se puso a reflujo a 100°C, durante la noche, una solución del producto 18A (285 mg, 0'751 mmoles), 4-vinilpiridina (0'12 ml, 1'13 mmoles), acetato de paladio (II) (17 mg, 0'075 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (46 mg, 0'15 mmoles) y trietilamina (0'37 ml, 2'70 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción fue diluida después con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 19A como sólido blanco (89%, 271 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 404 (M+H)⁺.

Luego, se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 19 como sigue.

Se trató una solución del producto 19A (111 mg, 0'273 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (110 mg, 0'579 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 19 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 101-103°C. MS (Cl/NH₃) m/e 304 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1'08 (t, J= 7 Hz, 3H), 1'82-1'91 (m, 2H), 2'33 (s, 3H), 3'68 (m, 1H), 4'24-4'27 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'39 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'23-7'31 (m, 4H), 7'61 (d, J= 8 Hz, 4H), 7'72-7'78 (m, 2H), 8'05 (d, J= 8 Hz, 4H), 8'63 (d, J= 7 Hz, 2H). Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₃ClO·2'20C₇H₈O₃S·1'40H₂O: C, 53'28; H, 5'47; N, 5'94. Encontrado: C, 53'29; H, 5'37; N, 5'81. [α]_D²⁵ = +3'3° (c = 1'3, MeOH).

Ejemplo 20

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-N-dimetilamino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 20 como sigue.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-N-dimetilamino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 20A como sigue.

Una solución del producto 19A (160 mg, 0'397 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH 95/5, para proporcionar 20A como aceite amarillo claro (63%, 83 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 332 (M+H)⁺.

ES 2 286 105 T3

Después se fabricó ácido 5-[(S)-2-*N*-dimetilamino-1-butiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-*p*-toluensulfónico 20 como sigue.

Se trató una solución del producto 20A (39 mg, 0'118 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (47 mg, 0'247 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó el residuo a vacío para proporcionar 20 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 73-75°C. MS (ESI⁺) *m/e* 332 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ : 1'09 (t, J= 8 Hz, 3H), 1'80-2'00 (m, 2H), 2'34 (s, 3H), 2'93 (s, 3H), 2'99 (s, 3H), 3'68 (m, 1H), 4'39 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'52 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'27 (d, J= 8 Hz, 4H), 7'31 (s, 1H), 7'62 (d, J= 18 Hz, 4H), 7'76 (d, J= 2 Hz, 1H), 7'79 (d, J= 3 Hz, 2H), 8'08-8'10 (m, 2H), 8'65 (d, J= 6 Hz, 2H). Análisis calculado para C₁₈H₂₂N₃ClO·2'30C₇H₈O₃S·2'50H₂O: C, 52'99; H, 5'92; N, 5'44. Encontrado: C, 53'38; H, 5'89; N, 5'04. [α]_D²⁵ = +0'64° (c = 1'1, MeOH).

15 Ejemplo 21

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina *p*-toluensulfónico 21 según el procedimiento siguiente.

20 En primer lugar, se preparó 2-[(S)-*N*-BOC]-3-fenil-butanol 21A como sigue.

Se trató una solución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-*L*-fenilalanina (25'3 g, 95'5 mmoles) en THF anhidro (120 ml), a 0°C, con borano (solución 1M en THF, 143 ml) durante un periodo de 45 minutos. Después se quitó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió lentamente solución saturada de CO₃HNa para apagar la reacción, y la solución resultante fue agitada durante la noche. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa que quedó fue extraída 4x con éter etílico. El extracto etéreo combinado fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 21A (43%, 9'80 g). MS (Cl/NH₃) *m/e* 252 (M+H)⁺, 269 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1'42 (s, 9H), 2'85 (d, J= 7 Hz, 2H), 3'56 (dd, J= 5, 11 Hz, 1H), 3'68 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 3'86 (s ancho, 1H), 4'72 (s ancho, 1H), 7'16-7'33 (m, 5H).

Luego se preparó tosilato de 2-[(S)-*N*-BOC]-3-fenil-propanol 21B como sigue.

35 Se trató una solución del producto del Ejemplo 21A (9'80 g, 39'0 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml), a temperatura ambiente, con trietilamina (8'66 ml, 62'4 mmoles) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (9'30 g, 48'8 mmoles), y después se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ hasta 300 ml, lavada con agua, CO₃HNa al 5%, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 21B (63%, 10'0 g). MS (Cl/NH₃) *m/e* 423 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1'39 (s, 9H), 2'46 (s, 3H), 2'72-2'90 (s ancho, 2H), 3'84-4'05 (m, 3H), 4'72 (s ancho, 1H), 7'03-7'09 (m, 2H), 7'21-7'26 (m, 3H), 7'30 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'79 (d, J= 7 Hz, 2H).

Después se preparó 5-[(S)-2-*N*-BOC-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 21C como sigue.

45 Se trató una solución del producto 21B (3'53 g, 8'63 mmoles) en DMF (40 ml) con hidróxido potásico (1'21 g, 21'6 mmoles) y 2-cloro-3-bromo-5-hidroxipiridina (2'25 g, 10'8 mmoles), y se agitó luego a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 21C (46%, 1'75 g). MS (Cl/NH₃) *m/e* 441 (M+H)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1'43 (s, 9H), 2'90-3'04 (m, 2H), 3'87-3'98 (m, 2H), 4'18 (s ancho, 1H), 4'82 (s ancho, 1H), 7'05-7'33 (m, 5H), 7'48 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'04 (d, J= 3 Hz, 1H).

55 Luego se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina *p*-toluensulfónico 21 como sigue.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 21C (137 mg, 0'310 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (65 mg, 0'342 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Después se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado a vacío para proporcionar un sólido blanco 21. Punto de fusión: 162-164°C. MS (ESI⁺) *m/e* 341 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ : 2'40 (s, 3H), 3'16 (d, J= 8 Hz, 2H), 3'99 (m, 1H), 4'14 (dd, J= 6, 11 Hz, 1H), 4'30 (dd, J= 3, 12 Hz, 1H), 7'32-7'46 (m, 7H), 7'68-7'80 (m, 2H), 7'81 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'08 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₄H₁₄N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 49'09; H, 4'32; N, 5'45. Encontrado: C, 49'10; H, 4'31; N, 5'35. [α]_D²⁵ = +30° (c = 0'45, MeOH).

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 22

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 22 como sigue.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 22A como sigue.

Se trató una solución del producto 21C (242 mg, 0'548 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml), y se agitó a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Se añadió solución acuosa de NaOH (1N) al residuo y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH 95/5, para proporcionar 22A como aceite amarillo claro (84%, 170 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 369 (M+H)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 22B como sigue.

Se trató una solución del producto 22A (170 mg, 0'459 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (96 mg, 0'505 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 22 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 45-47°C. MS (ESI⁺) m/e 369 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 2'39 (s, 3H), 3'06 (s, 6H), 3'13 (m, 1H), 3'37 (dd, J= 5, 14 Hz, 1H), 4'02 (m, 1H), 4'18 (dd, J= 6, 12 Hz, 1H), 4'30 (dd, J= 3, 12 Hz, 1H), 7'30-7'43 (m, 7H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'71 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'01 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₂BrClO·1'15C₇H₈O₃S·0'60H₂O: C, 49'93; H, 4'95; N, 4'84. Encontrado: C, 49'82; H, 4'88; N, 4'72. [α]_D²⁵ = +58° (c = 3'0, MeOH).

Ejemplo 23

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 23 como sigue.

En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 23A como sigue.

Se puso a reflujo a 100°C, durante la noche, una solución del producto 21A (670 mg, 1'52 mmoles), 4-vinilpiridina (0'25 ml, 2'28 mmoles), acetato de paladio (II) (34 mg, 0'152 mmoles), tri-o-tolilfosfina (92 mg, 0'304 mmoles) y trietilamina (0'76 ml, 5'47 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 23A como sólido amarillo claro (80%, 565 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 466 (M+H)⁺.

Luego, se preparó ácido 5-[(S)-2-amino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 23 como sigue.

Se trató una solución del producto 23A (151 mg, 0'325 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (130 mg, 0'684 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 23 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 229-231°C. MS (ESI⁺) m/e 366 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 2'35 (s, 6H), 3'18 (d, J= 8 Hz, 2H), 4'03 (m, 1H), 4'20 (dd, J= 6, 10 Hz, 1H), 4'35 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'23-7'46 (m, 9H), 7'64 (d, J= 8 Hz, 4H), 7'76 (m, 2H), 8'06 (t, J= 3 Hz, 4H), 8'65 (d, J= 7 Hz, 2H). Análisis calculado para C₂₁H₂₀N₃ClO·2C₇H₈O₃S: C, 59'19; H, 5'11; N, 5'92. Encontrado: C, 58'98; H, 4'96; N, 5'85. [α]_D²⁵ = +18° (c = 0'80, MeOH).

Ejemplo 24

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-N-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 24 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(S)-2-N-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 24A como sigue.

Una solución del producto 23A (400 mg, 0'860 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 14 ml) y ácido fórmico (8 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Después se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH 95/5, para proporcionar 24A como aceite amarillo claro (67%, 226 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 394 (M+H)⁺.

ES 2 286 105 T3

Luego se fabricó ácido 5-[(S)-2-*N*-dimetilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-*p*-toluensulfónico 24 como sigue.

5 Se trató una solución del producto 24A (220 mg, 0'559 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (224 mg, 1'18 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó el residuo a vacío para proporcionar 24 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 81-83°C. MS (ESI⁺) m/e 394 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 2'31 (s, 6H), 3'07 (s, 3H), 3'10 (s, 3H), 3'35 (m, 2H), 4'02-4'37 (m, 3H), 7'12-7'40 (m, 10H), 7'6 (d, J= 8 Hz, 4H), 7'70 (m, 1H), 7'98 (s, 1H), 8'04-8'06 (m, 3H), 8'64 (d, J= 6 Hz, 2H).
10 Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₃ClO·2'20C₇H₈O₃S·1'45H₂O: C, 57'73; H, 5'61; N, 5'26. Encontrado: C, 57'42; H, 5'64; N, 4'95. [α]_D²⁵ = +42° (c = 1'8, MeOH).

Ejemplo 25

15 Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-metilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-*p*-toluensulfónico 25 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-*N*-BOC-metilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 25A como sigue.

20 Se trató una solución del producto 21C (670 mg, 1'52 mmoles) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 109 mg, 4'55 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Después se añadió yodometano (0'76 ml, 12'2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a vacío el THF y el exceso de yodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 25A (97%, 670 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 455 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺.

30 Luego, se preparó 5-[(S)-2-*N*-BOC-metilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 25B como sigue.

35 Se puso a reflujo a 100°C, durante la noche, una solución del producto 25A (560 mg, 1'23 mmoles), 4-vinilpiridina (0'20 ml, 1'84 mmoles), acetato de paladio (II) (27 mg, 0'12 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (75 mg, 0'24 mmoles) y trietilamina (0'62 ml, 4'43 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Después, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 25B (24%, 141 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 480 (M+H)⁺.

40 Luego, se fabricó ácido 5-[(S)-2-metilamino-3-fenil-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-*p*-toluensulfónico 25 como sigue.

45 Se trató una solución del producto de 25B (138 mg, 0'288 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (115 mg, 0'605 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 25 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 81-83°C. MS (ESI⁺) m/e 380 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 2'32 (s, 6H), 2'87 (s, 3H), 3'07-3'13 (m, 2H), 3'91 (m, 1H), 4'16 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 4'36 (d, J= 11 Hz, 1H), 7'22-7'42 (m, 10H), 7'60-7'78 (m, 5H), 8'04 (d, J= 7 Hz, 4H), 8'64 (d, J= 7 Hz, 2H). Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₃ClO·2'1C₇H₈O₃S·1'3H₂O: C, 57'63; H, 5'46; N, 5'49. Encontrado: C, 57'61; H, 5'63; N, 5'32. [α]_D²⁵ = +28° (c = 1'4, MeOH).

Ejemplo 26

55 Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina *p*-toluensulfónico 26 conforme al procedimiento siguiente.

60 En primer lugar, se preparó 2-[(S)-*N*-BOC]-propanol 26A como sigue. Una solución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-*D*-alanina (25 g, 132 mmoles) en THF anhidro (150 ml) a 0°C fue tratada con borano (solución 1M en THF, 200 ml) durante un periodo de 45 minutos. Después se quitó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente solución saturada de CO₃HNA para apagar la reacción. Luego, la solución resultante fue agitada durante la noche. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa que quedó fue extraída 4x con éter etílico. El extracto etéreo combinado fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 26A (62%, 14'3 g). MS (Cl/NH₃) m/e 176 (M+H)⁺, 193 (M+NH₄)⁺.
65 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'16 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 3'59 (s ancho, 1H), 3'70 (s ancho, 1H), 3'80 (s ancho, 1H).

Luego se fabricó tosilato de 2-[(S)-*N*-BOC]-propanol 26B como sigue.

ES 2 286 105 T3

Se trató una solución del producto del Ejemplo 26A (14'2 g, 81'1 mmoles) en CH₂Cl₂ (300 ml), a temperatura ambiente, con trietilamina (18'0 ml, 130 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (19'3 ml, 101 mmoles), y luego se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ hasta 300 ml, lavada con agua, CO₃HNa al 5%, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg) el residuo, filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 26B (72%, 19'3 g). MS (Cl/NH₃) m/e 347 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'16 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'41 (s, 9H), 2'45 (s, 3H), 3'85-4'07 (m, 3H), 4'57 (s ancho, 1H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'79 (d, J= 8 Hz, 2H).

Después, se preparó 5-[(S)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 26C como sigue.

Se trató una solución del producto 26B (700 mg, 2'13 mmoles) en DMF (10 ml) con hidróxido potásico (298 mg, 5'32 mmoles) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (344 mg, 2'66 mmoles), y se agitó después a 85°C durante la noche. A continuación se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera; después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 26C (23%, 143 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 287 (M+H)⁺, 304 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'30 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 3'93-4'08 (m, 3H), 4'68 (s ancho, 1H), 7'23 (d, J= 2 Hz, 2H), 8'07 (m, 1H).

A continuación se preparó 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 26D como sigue.

Se trató una solución del producto 26C (730 mg, 2'55 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) con ácido trifluoroacético (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en solución saturada de carbonato sódico, y extraída 3x con CH₂Cl₂; y el extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 26D (72%, 340 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 187 (M+H)⁺.

A continuación se fabricó ácido 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 26 como sigue.

Se trató una solución del producto 26D (80 mg, 0'429 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (86 mg, 0'452 mmoles) y se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 26 como sólido blanco. Punto de fusión: 177-179°C. MS (Cl/NH₃) m/e 187 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'24 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'21 (s, 3H), 3'66 (m, 1H), 3'94 (dd, J= 7, 10 Hz, 1H), 4'14 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 7'18 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'25-7'35 (m, 2H), 7'50 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'91 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₈H₁₁N₂ClO·C₇H₈O₃S: C, 50'20; H, 5'33; N, 7'80. Encontrado: C, 50'01; H, 5'23; N, 7'49. [α]_D²⁵ = -2'8° (c = 0'82, MeOH).

40 Ejemplo 27

Se sintetizó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 27 conforme al procedimiento siguiente.

45 En primer lugar, se fabricó 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 27A como sigue.

Se agitó a 65°C, durante la noche, una solución del producto 26D (260 mg, 1'39 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 8 ml) y ácido fórmico (4'2 ml). Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Se añadió solución acuosa de NaOH (1N) al residuo y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1, para proporcionar 27A (46%, 155 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 215 (M+H)⁺.

55 A continuación se preparó ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 27 como sigue.

Se trató una solución del producto 27A (150 mg, 0'701 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (140 mg, 0'736 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 27 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 80-82°C. MS (Cl/NH₃) m/e 215 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'42 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'91 (d, J= 1 Hz, 6H), 3'91 (m, 1H), 4'28 (dd, J= 6, 11 Hz, 1H), 4'40 (dd, J= 4, 12 Hz, 1H), 7'37 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44-7'53 (m, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'11 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂ClO·1'03C₇H₈O₃S·0'08H₂O: C, 52'53; H, 5'99; N, 7'11. Encontrado: C, 52'93; H, 5'88; N, 6'71. [α]_D²⁵ = -3'3° (c = 1'3, MeOH).

65

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 28

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 28 de la manera siguiente.

5 En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 28A como sigue.

Se trató una solución del producto 26C (180 mg, 0'628 mmoles) en THF (8 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 75 mg, 1'88 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Después se añadió iodometano (0'31 ml, 5'02 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de iodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 28A (80%, 160 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺, 318 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'80 (s, 3H), 3'89-4'03 (m, 2H), 4'56 (s ancho, 1H), 7'16-7'26 (m, 2H), 8'05 (d, J= 3 Hz, 1H).

Luego se preparó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico como sigue.

20 Se trató una solución del producto del Ejemplo 28A (147 mg, 0'489 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (102 mg, 0'536 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Después, se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, el residuo fue desecado a vacío para proporcionar 28 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 65-67°C. MS (Cl/NH₃) m/e 201 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'45 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'78 (s, 3H), 3'74 (m, 1H), 4'20 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'37 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44 (d, J= 9 Hz, 1H), 7'50 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'09 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂ClO·1'2C₇H₈O₃S·0'2H₂O: C, 50'86; H, 5'64; N, 6'82. Encontrado: C, 50'79; H, 5'37; N, 6'67. [α]_D²⁵ = -7'4° (c = 1'4, MeOH).

30 Ejemplo 29

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 29 de la manera siguiente.

35 Primero se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 29A como sigue.

Se trató una solución del producto 26B (605 mg, 1'84 mmoles) en DMF (10 ml) con hidróxido potásico (258 mg, 4'60 mmoles) y 2-fluoro-5-hidroxipiridina (260 mg, 2'30 mmoles), y se agitó a 85°C durante la noche. Después se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. Se disolvió el residuo en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera. Luego, fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 26A (67%, 330 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 271 (M+H)⁺, 288 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'31 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 3'97-4'23 (m, 3H), 4'68 (s ancho, 1H), 6'76 (m, 1H), 7'35 (m, 1H), 7'86 (s, 1H).

45 Luego, se preparó 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 29B como sigue.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 29A (366 mg, 1'36 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se eliminaron el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. Se disolvió el residuo en solución saturada de carbonato sódico, y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 29B (72%, 166 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 171 (M+H)⁺, 188 (M+NH₄)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 29 como sigue.

55 Se trató una solución del producto 29B (160 mg, 0'976 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (195 mg, 1'03 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Luego se desecó el residuo a vacío para proporcionar 29 como sólido blanco. Punto de fusión: 159-161°C. MS (Cl/NH₃) m/e 171 (M+H)⁺, 188 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'41 (s, 3H), 3'84 (m, 1H), 4'13 (dd, J= 7, 10 Hz, 1H), 4'32 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'09 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'64 (m, 1H), 7'70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'89 (m, 1H). Análisis calculado para C₈H₁₁N₂FO·1'1C₇H₈O₃S: C, 52'44; H, 5'55; N, 7'79. Encontrado: C, 52'09; H, 5'48; N, 8'09. [α]_D²⁵ = -3'9° (c = 0'73, MeOH).

65 Ejemplo 30

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 30 conforme al procedimiento siguiente.

ES 2 286 105 T3

Primero, se preparó 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 30A como sigue.

Una solución del producto 29A (108 mg, 0'635 mmoles) en la mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 4 ml) y ácido fórmico (2'6 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un aceite amarillo claro 30A (53%, 67 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 199 (M+H)⁺.

Luego, se preparó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 30 como sigue.

Se trató una solución del producto 30A (60 mg, 0'303 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (60 mg, 0'318 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Luego se desecó a vacío el residuo para proporcionar 30 como sólido blanco. Punto de fusión: 107-109°C. MS (APCl⁺) m/e 199 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'40 (s, 3H), 2'92 (s, 6H), 3'90 (m, 1H), 4'27 (dd, J= 8, 11 Hz, 1H), 4'40 (dd, J= 4, 12 Hz, 1H), 7'10 (m, 1H), 7'36-7'39 (m, 2H), 7'65 (m, 1H), 7'68-7'72 (m, 2H), 7'90 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 55'12; H, 6'25; N, 7'56. Encontrado: C, 54'88; H, 6'17; N, 7'29. [α]_D²⁵ = -10° (c = 0'30, MeOH).

Ejemplo 31

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 31 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina 31A como sigue.

Se trató una solución del producto 29A (320 mg, 1'19 mmoles) en THF (15 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 142 mg, 3'56 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Después se añadió yodometano (0'59 ml, 11'3 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron el THF y el exceso de yodometano a presión reducida. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un aceite transparente 31A (66%, 230 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'80 (s, 3H), 3'90-4'03 (m, 2H), 4'53 (s ancho, 1H), 6'85 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'31 (m, 1H), 7'81 (s, 1H).

Después, se preparó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 31 como sigue.

Se trató una solución del producto 31A (223 mg, 0'785 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (164 mg, 0'863 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Después se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 31 como sólido blanco. Punto de fusión: 87-89°C. MS (Cl/NH₃) m/e 185 (M+H)⁺, 202 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'45 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'78 (s, 3H), 3'73 (m, 1H), 4'18 (dd, J= 6, 10 Hz, 1H), 4'35 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'08 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'61 (m, 1H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'86 (d, J= 2 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 53'92; H, 5'94; N, 7'86. Encontrado: C, 53'69; H, 5'96; N, 7'72. [α]_D²⁵ = -8'6° (c = 1'0, MeOH).

Ejemplo 32

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 32 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 32A como sigue.

Se trató una solución del producto 26B (3'14 g, 9'54 mmoles) en DMF (40 ml) con hidróxido potásico (1'33 g, 23'8 mmoles) y 2-cloro-3-bromo-5-hidroxipiridina (2'49 g, 11'9 mmoles), y después se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. Se disolvió el residuo en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada 2x con agua, y 1x con salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 32A (51%, 1'77 g). MS (Cl/NH₃) m/e 365 (M+H)⁺, 382 (M+NH₄)⁺.

Luego, se preparó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 32 como sigue.

Se trató una solución del producto 32A (103 mg, 0'282 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (59 mg, 0'310 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado

ES 2 286 105 T3

y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar 32 como sólido blanco. Punto de fusión: 159-161°C. MS (Cl/NH₃) m/e 265 (M+H)⁺, 282 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'40 (s, 3H), 3'85 (m, 1H), 4'14 (dd, J= 7, 10 Hz, 1H), 4'32 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'36 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'85 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'09 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₈H₁₀N₂BrClO·C₇H₈O₃S·0'4H₂O: C, 41'49; H, 4'26; N, 6'30. Encontrado: C, 40'22; H, 3'90; N, 6'19. [α]_D²⁵ = -6'6° (c = 2'2, MeOH).

Ejemplo 33

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 33 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 33A como sigue.

Una solución del producto 32A (218 mg, 0'596 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 33A como aceite amarillo claro (58%, 102 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 293 (M+H)⁺.

Después se fabricó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 33 como sigue.

Se trató una solución del producto 33A (102 mg, 0'349 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (73 mg, 0'384 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 33 como sólido blanco higroscópico. MS (Cl/NH₃) m/e 293 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'38 (s, 3H), 2'91 (d, J= 37 Hz, 6H), 3'90 (m, 1H), 4'26 (dd, J= 8, 12 Hz, 1H), 4'38 (dd, J= 4, 12 Hz, 1H), 7'34 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'84 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'08 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₂BrClO·1'1C₇H₈O₃S·0'2H₂O: C, 43'69; H, 4'81; N, 5'76. Encontrado: C, 43'66; H, 4'62; N, 5'47. [α]_D²⁵ = -0'87° (c = 0'69, MeOH).

Ejemplo 34

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 34 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se sintetizó 5-[(R)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 34A como sigue.

Se trató una solución del producto 32A (225 mg, 0'615 mmoles) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 74 mg, 1'85 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió iodometano (0'31 ml, 4'92 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron el THF y el exceso de iodometano a presión reducida. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 34A (83%, 195 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 379 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'25 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'81 (s, 3H), 3'89-4'06 (m, 2H), 4'50 (s ancho, 1H), 7'49 (d, J= 2 Hz, 1H), 8'03 (d, J= 2 Hz, 1H).

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 34 como sigue.

Se trató una solución del producto 34A (194 mg, 0'511 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (107 mg, 0'563 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. El residuo fue desecado después a vacío para proporcionar 34 como sólido blanco higroscópico. Punto de fusión: 42-44°C. MS (Cl/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺, 296 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'38 (s, 3H), 2'78 (s, 3H), 3'73 (m, 1H), 4'18 (dd, J= 6, 10 Hz, 1H), 4'36 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'34 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'82 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'07 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₂N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 42'54; H, 4'46; N, 6'20. Encontrado: C, 42'61; H, 4'67; N, 5'98. [α]_D²⁵ = -5'8° (c = 0'65, MeOH).

Ejemplo 35

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 35 según el procedimiento siguiente.

ES 2 286 105 T3

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-*N*-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 35A como sigue.

Se trató una solución del producto 26B (1'32 g, 4'01 mmoles) en DMF (20 ml) con hidróxido potásico (561 mg, 10'0 mmoles) y 2-cloro-3-metil-5-hidroxipiridina (720 mg, 5'02 mmoles), y luego se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con agua, y salmuera; luego, fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 35A (35%, 424 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 35 como sigue.

Se trató una solución del producto 35A (76 mg, 0'253 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (53 mg, 0'279 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. A continuación, se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar un sólido blanco 35. Punto de fusión: 156-158°C. MS (Cl/NH₃) m/e 201 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'42 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'33 (s, 3H), 2'38 (s, 3H), 3'82 (m, 1H), 4'09 (dd, J= 7, 12 Hz, 1H), 4'28 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'37 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'40 (d, J= 2 Hz, 1H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'92 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂ClO·1'2C₇H₈O₃S·0'2H₂O: C, 50'86; H, 5'64; N, 6'82. Encontrado: C, 50'68; H, 5'53; N, 6'70. [α]_D²⁵ = -4'4° (c = 0'75, MeOH).

Ejemplo 36

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 36 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 36A como sigue.

Una solución del producto 35A (146 mg, 0'486 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 36A como aceite amarillo claro (54%, 60 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 36 como sigue.

Se trató una solución del producto 36A (60 mg, 0'263 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (55 mg, 0'289 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar 36 como sólido blanco. Punto de fusión: 87-89°C. MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'43 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'35 (s, 3H), 2'39 (s, 3H), 2'91 (s, 6H), 3'90 (m, 1H), 4'24 (dd, J= 8, 12 Hz, 1H), 4'42 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'93 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₂ClO·1'1C₇H₈O₃S·0'2H₂O: C, 53'26; H, 6'26; N, 6'64. Encontrado: C, 53'17; H, 6'27; N, 6'60. [α]_D²⁵ = -4'6° (c = 0'80, MeOH).

Ejemplo 37

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 37 según el procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-*N*-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina 37A como sigue.

Se trató una solución del producto 35A (183 mg, 0'608 mmoles) en THF (8 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 73 mg, 1'83 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió iodometano (0'31 ml, 4'87 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de iodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un aceite transparente 37A (79%, 152 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 315 (M+H)⁺, 332 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'25 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 2'35 (s, 3H), 2'80 (s, 3H), 3'89-4'03 (m, 2H), 4'51 (s ancho, 1H), 7'10 (s ancho, 1H), 7'89 (s ancho, 1H).

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 37 como sigue.

ES 2 286 105 T3

Se trató una solución del producto 37A (152 mg, 0'483 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (101 mg, 0'532 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Luego, se eliminó el disolvente burbujando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar 37 como sólido blanco higroscópico. MS (Cl/NH₃) m/e 215 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'44 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'37 (s, 3H), 2'41 (s, 3H), 2'77 (s, 3H), 3'72 (m, 1H), 4'19 (dd, J= 7, 11 Hz, 1H), 4'37 (dd, J= 3, 10 Hz, 1H), 7'33 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'45 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'67 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'94 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂ClO·1'6C₇H₈O₃S·0'8H₂O: C, 50'46; H, 5'87; N, 5'55. Encontrado: C, 50'74; H, 6'08; N, 5'28. [α]_D²⁵ = -4'9° (c = 3'9, MeOH).

10 Ejemplo 38

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 38 según el procedimiento siguiente. En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 38A como sigue.

15

Se puso a reflujo a 100°C, durante 2 días, una solución del producto 32A (1'19 g, 3'25 mmoles), 4-vinilpiridina (0'44 ml, 4'07 mmoles), acetato de paladio (II) (29 mg, 0'130 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (79 mg, 0'260 mmoles) y trietilamina (1'62 ml, 11'7 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Después, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 38A como sólido blanco (48%, 610 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 390 (M+H)⁺.

20

Luego, se preparó 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 38B como sigue.

25

Se trató una solución del producto 38A (128 mg, 0'329 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en solución saturada de carbonato sódico, y extraído 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar un sólido amarillo claro 38B (61%, 58 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 290 (M+H)⁺.

30

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 38 como sigue.

35

Se trató una solución del producto 38B (58 mg, 0'201 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (42 mg, 0'221 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar 38 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 47-49°C. MS (Cl/NH₃) m/e 290 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'48 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'35 (s, 3H), 3'87 (m, 1H), 4'14 (m, 1H), 4'31 (dd, J= 4, 10 Hz, 1H), 7'10 (d, J= 6 Hz, 2H), 7'29 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'45 (d, J= 16 Hz, 2H), 7'64 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'68 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'93 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'45 (d, J= 6 Hz, 2H). Análisis calculado para C₁₅H₁₆N₃ClO·1'19C₇H₈O₃S·0'95H₂O: C, 54'75; H, 5'40; N, 8'21. Encontrado: C, 54'43; H, 5'36; N, 8'61. [α]_D²⁵ = -1'6° (c = 0'55, MeOH).

40

Ejemplo 39

45

Se preparó ácido 5-[(R)-2-N-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 39 según el procedimiento siguiente.

50

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 39A como sigue.

55

Una solución del producto 38A (300 mg, 0'771 mmoles) en una mezcla de formaldehído (37% en peso en agua, 7 ml) y ácido fórmico (4 ml) fue agitada a 65°C durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivos a presión reducida y 45°C. Al residuo se añadió después solución acuosa de NaOH (1N), y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0'5, para proporcionar 39A como aceite amarillo (58%, 143 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 318 (M+H)⁺.

60

Luego se preparó ácido 5-[(R)-2-N-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 39 como sigue.

65

Se trató una solución del producto 39A (140 mg, 0'442 mmoles) en acetato de etilo (1 ml), a temperatura ambiente, con ácido p-toluensulfónico monohidrato (88 mg, 0'462 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó a vacío para proporcionar 39 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 81-83°C. MS (Cl/NH₃) m/e 318 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 500 MHz) δ: 1'47 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'31 (s, 3H), 2'95 (s, 6H), 3'89 (m, 1H), 4'22 (dd, J= 8, 11 Hz, 1H), 4'33 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 6'98 (d, J= 16 Hz, 1H), 7'24 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'27 (s, 1H), 7'42 (d, J= 5 Hz, 2H), 7'56 (s, 1H), 7'63 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'87 (d, J= 1 Hz, 1H), 8'34 (d, J= 5 Hz, 1H). Análisis calculado para

ES 2 286 105 T3

$C_{17}H_{20}N_3ClO \cdot 1'45C_7H_8O_3S \cdot 0'45H_2O$: C, 56'65; H, 5'69; N, 7'30. Encontrado: C, 56'36; H, 5'83; N, 7'50. $[\alpha]_D^{25} = -2'80^\circ$ (c = 1'2, MeOH).

Ejemplo 40

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina p-toluensulfónico 40 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se preparó 5-[(R)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina 40A como sigue.

Se trató una solución del producto 34A (440 mg, 1'20 mmoles) en THF (15 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 144 mg, 3'61 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Después se añadió yodometano (0'60 ml, 9'60 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de yodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite amarillo claro 40A (72%, 330 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 455 (M+H)⁺, 472 (M+ NH_4)⁺.

Luego, se fabricó 5-[(R)-2-N-BOC-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina 40B como sigue.

Se puso a reflujo a 100°C, durante 2 días, una solución del producto 40A (230 mg, 0'606 mmoles), 4-vinilpiridina (0'082 ml, 0'757 mmoles), acetato de paladio (II) (10 mg, 0'045 mmoles), tri-o-tolilfosfina (42 mg, 0'138 mmoles) y trietilamina (0'30 ml, 2'18 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con carbonato sódico saturado, salmuera, desecada (SO_4Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 30%/hexano, para proporcionar 40B (34%, 84 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 404 (M+H)⁺.

Después se preparó ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-(4-vinilpiridinil)piridina di-p-toluensulfónico 40 como sigue.

Se trató una solución del producto 40B (71 mg, 0'176 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (70 mg, 0'368 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 40 como sólido amarillo claro. Punto de fusión: 66-68°C. MS (Cl/ NH_3) m/e 304 (M+H)⁺. RMN-¹H (D_2O , 400 MHz) δ : 1'49 (d, J = 7 Hz, 3H), 2'33 (s, 6H), 2'82 (s, 3H), 3'77 (m, 1H), 4'24 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H), 4'41 (dd, J = 3, 11 Hz, 1H), 7'26 (d, J = 7 Hz, 4H), 7'61 (d, J = 8 Hz, 4H), 7'68 (s, 1H), 7'73 (d, J = 3 Hz, 2H), 7'99 (d, J = 7 Hz, 2H), 8'04 (d, J = 2 Hz, 1H), 8'60 (d, J = 8 Hz, 2H). Análisis calculado para $C_{16}H_{18}N_3ClO \cdot 2'1C_7H_8O_3S \cdot 1'4H_2O$: C, 53'39; H, 5'49; N, 6'08. Encontrado: C, 53'38; H, 5'48; N, 6'01. $[\alpha]_D^{25} = -4'5^\circ$ (c = 1'1, MeOH).

Ejemplo 41

Se sintetizó ácido 5-[(R)-2-etilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 41 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-[(R)-2-N-BOC-etilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 41A como sigue.

Se trató una solución del producto 26C (298 mg, 1'04 mmoles) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 125 mg, 3'12 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió yodoetano (0'67 ml, 8'32 mmoles) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de yodometano. La fase acuosa fue extraída 3x con CH_2Cl_2 . El extracto combinado de CH_2Cl_2 fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 10%/hexano, para proporcionar un aceite transparente 41A (54%, 178 mg). MS (Cl/ NH_3) m/e 315 (M+H)⁺, 332 (M+ NH_4)⁺. RMN-¹H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1'12 (t, J = 7 Hz, 3H), 1'31 (d, J = 7 Hz, 3H), 1'46 (s, 9H), 3'22 (s ancho, 2H), 3'95 (m, 1H), 4'09 (m, 1H), 4'30 (s ancho, 1H), 7'18-7'26 (m, 2H), 8'04 (d, J = 3 Hz, 1H).

Luego se fabricó ácido 5-[(R)-2-etilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 41 como sigue.

Se trató una solución del producto 41A (177 mg, 0'563 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (118 mg, 0'621 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó a vacío para proporcionar 41 como sólido blanco higroscópico. MS (ESI⁺) m/e 215 (M+H)⁺. RMN-¹H (D_2O , 400 MHz) δ : 1'33 (t, J = 7 Hz, 3H), 1'45 (d, J = 7 Hz, 3H), 2'36 (s, 3H), 3'18 (m, 2H), 3'75 (m, 1H), 4'16 (dd, J = 7, 11 Hz, 1H), 4'32 (dd, J = 3, 11 Hz, 1H), 7'32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7'39 (d, J = 9 Hz, 1H), 7'45 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7'66 (d, J = 8, 2H), 8'03 (d, J = 3 Hz, 1H). Análisis calculado para $C_{10}H_{15}N_2ClO \cdot 1'2C_7H_8O_3S \cdot 0'3H_2O$: C, 51'79; H, 5'95; N, 6'56. Encontrado: C, 51'86; H, 6'18; N, 6'53. $[\alpha]_D^{25} = -5'6^\circ$ (c = 1'5, MeOH).

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 42

Se preparó ácido 5-[(R)-2-(1-propil)amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 42 conforme al procedimiento siguiente.

5

En primer lugar, se fabricó 5-[(R)-2-N-BOC-(1-propil)amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina 42A como sigue.

Se trató una solución del producto 26C (290 mg, 1'01 mmoles) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 122 mg, 3'04 mmoles), y se agitó durante 20 minutos. Se añadió 1-iodopropano (0'78 ml, 8'09 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue apagada añadiendo solución saturada de cloruro amónico (6 ml). También se añadió carbonato sódico saturado (10 ml). Se eliminaron a presión reducida el THF y el exceso de reactivo. La fase acuosa fue extraída 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 15%/hexano, para proporcionar un aceite transparente 42A (39%, 130 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 329 (M+H)⁺.

Luego se fabricó ácido 5-[(R)-2-(1-propil)amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico 42 como sigue. Se trató una solución del producto 42A (127 mg, 0'387 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (89 mg, 0'468 mmoles), y se puso a reflujo a 60°C durante la noche. Se eliminó el disolvente burbujeando nitrógeno en la solución. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después, se desecó a vacío para proporcionar 42 como sólido blanco higroscópico. MS (ESI⁺) m/e 229 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0'95-1'00 (m, 3H), 1'45 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'67-1'77 (m, 2H), 2'37 (s, 3H), 3'02-3'12 (m, 2H), 3'76 (m, 1H), 4'17 (dd, J= 6, 11 Hz, 1H), 4'34 (dd, J= 3, 11 Hz, 1H), 7'33 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'44-7'48 (m, 2H), 7'67 (d, J= 9 Hz, 2H), 8'06 (m, 1H). Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₂ClO·1'25C₇H₈O₃S·0'4H₂O: C, 52'58; H, 6'21; N, 6'21. Encontrado: C, 52'63; H, 6'30; N, 6'03. [α]_D²⁵ = +3'1° (c = 0'16, MeOH).

Ejemplo 43

Se sintetizó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 43 conforme al procedimiento siguiente.

Se fabricó ácido 3-(N-(BOC)amino)butírico 43A como sigue. Se trató una solución de ácido 3-aminobutírico (2'0 g, 19'4 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml), a temperatura ambiente, con trietilamina (13'4 ml, 97 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (4'44 g, 20'4 mmoles), y se agitó durante la noche. Se introdujo THF (40 ml) y se puso a reflujo durante 2 horas. Después se evaporó la mezcla de reacción para proporcionar el producto bruto 43A (110%, 4'35 g). MS (Cl/NH₃) m/e 204 (M+H)⁺.

Después, se fabricó 3-(N-(BOC)-butanol 43B como sigue.

Se trató una solución del producto 43A (4'30 g, 21'0 mmoles) en THF anhidro (15 ml), a 0°C, con borano (solución 1M en THF, 32 ml) durante un periodo de 45 minutos. Después se quitó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió lentamente solución saturada de CO₃HNa para apagar la reacción. Luego, la solución resultante fue agitada durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. La fase acuosa que quedó fue extraída 4x con éter etílico. El extracto etéreo combinado fue lavado con salmuera, desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5, para proporcionar un aceite amarillo 43B (25%, 980 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 190 (M+H)⁺, 207 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'19 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'45 (s, 9H), 1'74-1'87 (m, 2H), 3'34 (s ancho, 1H), 3'62 (s ancho, 1H), 3'90 (s ancho, 1H), 4'41 (s ancho, 1H).

50

A continuación se fabricó sulfonato de 3-(N-(BOC)amino)butil-4-metilbenceno 43C como sigue.

Se trató una solución del producto 43B (970 mg, 5,13 mmoles) en THF (10 ml), a temperatura ambiente, con anhídrido sódico (246 mg, 6'16 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (1'08 g, 5'65 mmoles), y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ hasta 50 ml, lavada con agua, CO₃HNa al 5%, y salmuera. Después fue desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido blanco 43C (65%, 1'14 g). MS (Cl/NH₃) m/e 344 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'12 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'41 (s, 9H), 1'75-1'86 (m, 2H), 2'45 (s, 3H), 3'68 (m, 1H), 4'08 (t, J= 7 Hz, 2H), 4'32 (s ancho, 1H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'80 (d, J= 10 Hz, 2H).

60

Después, se fabricó 5-((3-(N-(BOC)amino)-1-butiloxi)-2-fluoropiridina 43D como sigue.

Se trató una solución del producto 43D (990 mg, 2'89 mmoles) en DMF (20 ml) con hidróxido potásico (405 mg, 7'23 mmoles) y 2-fluoro-5-hidroxipiridina (359 mg, 3'17 mmoles), y luego se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó la DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera. Después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 43D (34%, 280 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'22 (d, J= 7 Hz, 3H),

ES 2 286 105 T3

1'42 (s, 9H), 1'86-2'00 (m, 2H), 3'91 (m, 1H), 4'02-4'09 (m, 2H), 4'57 (s ancho, 1H), 6'85 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'32 (m, 1H), 7'82 (dd, J= 2, 3 Hz, 1H).

Después se fabricó 5-(3-*N*-BOC-amino)-1-butiloxi]-2-fluoropiridina 43E como sigue.

5

Se trató una solución del producto del Ejemplo 43D (270 mg, 0'951 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. Se disolvió el residuo en solución saturada de carbonato sódico, y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado, para proporcionar un aceite amarillo claro 43E (58%, 102 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 185 (M+H)⁺.

10

Luego se fabricó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-fluoropiridina p-toluensulfónico 43 como sigue.

15

Se trató una solución del producto 43E (34 mg, 0'185 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (37 mg, 0'195 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 43 como sólido blanco. Punto de fusión: 142-144°C. MS (Cl/NH₃) m/e 185 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'39 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'08-2'25 (m, 2H), 2'41 (s, 3H), 3'68 (dd, J= 7, 13 Hz, 1H), 4'20-4'30 (m, 2H), 4'14 (dd, J= 4, 11 Hz, 1H), 7'08 (dd, J= 3, 9 Hz, 1H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'61 (m, 1H), 7'70 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'87 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂FO·C₇H₈O₃S: C, 53'92; H, 5'94; N, 7'86. Encontrado: C, 53'81; H, 5'89; N, 7'72.

20

Ejemplo 44

25

Se sintetizó p-toluensulfonato de 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloropiridina 44 conforme al procedimiento siguiente.

30

En primer lugar, se sintetizó 5-(3-(*N*-(BOC)-1-butiloxi)-2-cloropiridina 44A como sigue. Se trató una solución del producto 43C (320 mg, 0'93 mmoles) en DMF (3 ml) con hidróxido potásico (92 mg, 1'83 mmoles) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (130 mg, 1'03 mmoles), y después se agitó a 60°C durante 48 horas. Se eliminó el DMF a presión reducida y 60°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera; después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 50%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 44A (43%, 120 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 301 (M+H)⁺, 303 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'22 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'42 (s, 9H), 1'86-2'02 (m, 2H), 3'92 (m, 1H), 4'02-4'12 (m, 2H), 4'45 (s ancho, 1H), 7'19 (dd, J= 5, 6 Hz, 1H), 7'22 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'04 (d, J= 3 Hz, 1H).

35

Luego se preparó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloropiridina p-toluensulfónico 44 como sigue.

40

Se trató una solución del producto 44A (69 mg, 0'26 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) con ácido p-toluensulfónico (31 mg, 0'28 mmoles), y se agitó a reflujo durante 4 horas. Después se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 44 como sólido blanco. Punto de fusión: 190-191°C. MS (Cl/NH₃) m/e 201 (M+H)⁺, 218 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'38 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'05-2'25 (m, 2H), 2'40 (s, 3H), 3'68 (dd, J= 7, 13 Hz, 1H), 4'22-4'32 (m, 2H), 7'37 (d, J= 8'5 Hz, 2H), 7'4-7'6 (m, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'06 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₃N₂ClO·1'1C₇H₈O₃S: C, 51'42; H, 5'81; N, 7'11. Encontrado: C, 51'06; H, 5'81; N, 7'11.

45

Ejemplo 45

50

Se sintetizó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloropiridina p-toluensulfónico 45 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se fabricó 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloropiridina 45A como sigue.

55

Se trató una solución del producto 44A (120 mg, 0'44 mmoles) en ácido fórmico (2'5 ml) con solución de formalina al 37% (5 ml), y la mezcla resultante fue calentada a 60°C durante 5 horas. Se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado, para proporcionar un aceite amarillo claro 45A (58%, 102 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺, m/e 231 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'05 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'45-1'85 (m, 4H), 2'03 (m, 1H), 2'29 (s, 6H), 4'00-4'15 (m, 2H), 7'17-7'24 (m, 2H), 8'05 (d, J= 1 Hz, 1H).

60

Luego se fabricó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloropiridina p-toluensulfónico 45 como sigue.

65

Se trató una solución del producto 45A (67 mg, 0'29 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (32 mg, 0'30 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 45 como sólido blanco. Punto de fusión: 100-102°C. MS (Cl/NH₃) m/e 229 (M+H)⁺. RMN-

ES 2 286 105 T3

¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'39 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'08 (m, 1H), 2'34 (m, 1H), 2'41 (s, 3H), 2'8 (s, 6H), 3'70 (m, 1H), 4'15-4'32 (m, 2H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'42-7'51 (m, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 8'06 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₁H₁₇N₂ClO·1C₇H₈O₃S: C, 53'93; H, 6'24; N, 6'99. Encontrado: C, 53'67; H, 6'24; N, 7'02.

5 Ejemplo 46

Se sintetizó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 46 conforme al procedimiento siguiente.

10 En primer lugar, se fabricó 5-(3-N-BOC-amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina 46A como sigue. Se trató una solución del producto 43C (1'0 g, 2'9 mmoles) en THF (4 ml) con hidróxido potásico (290 mg, 5'8 mmoles) y 2-cloro-3-bromo-5-hidroxipiridina (667 mg, 3'19 mmoles), y después se agitó a 70°C durante 16 horas. Se eliminó el THF a presión reducida y 25°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera; después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión
15 sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 33%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 46A (37%, 412 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 381 (M+H)⁺, 398 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'22 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'42 (s, 9H), 1'86-2'02 (m, 2H), 3'92 (m, 1H), 4'02-4'12 (m, 2H), 4'45 (s ancho, 1H), 7'22 (d, J= 2 Hz, 1H), 8'03 (s, 1H).

Luego se fabricó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 46B como sigue.

20 Se trató una solución del producto del Ejemplo 46A (84 mg, 0'22 mmoles) en ácido fórmico (2'5 ml) con solución de formalina al 37% (5 ml), y la mezcla resultante fue calentada a 60°C durante 5 horas. Se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado, para proporcionar un aceite amarillo claro como compuesto del título. El residuo fue purificado después en la columna. La elución con acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico (10:1:0'1) dio el producto deseado 46B (62%, 42 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 309 (M+H)⁺, 311 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'03 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'75 (m, 1H), 2'03 (m, 1H), 2'85 (s ancho, 1H), 2'28 (s, 6H), 4'00-4'16 (m, 2H), 7'53 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'04 (d, J= 3 Hz, 1H).

30 Después se preparó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 46 como sigue.

Se trató una solución del producto del Ejemplo 46B (42 mg, 0'14 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (26 mg, 0'15 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30
35 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 46 como sólido blanco. Punto de fusión: 95-97°C. MS (Cl/NH₃) m/e 307 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'39 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'08 (m, 1H), 2'34 (m, 1H), 2'41 (s, 3H), 2'87 (s, 3H), 3'70 (m, 1H), 4'15-4'32 (m, 2H), 7'37 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'84 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'07 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₁H₁₆N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 45'02; H, 5'00; N, 5'84. Encontrado: C, 44'88; H, 5'15; N, 5'61.

Ejemplo 47

45 Se sintetizó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 47 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se trató una solución del producto 46A (90 mg, 0'24 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y el exceso de
50 reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado, para proporcionar un aceite amarillo claro, 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina 47A. El residuo fue purificado después en la columna. La elución con acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico (10:1:0'1) dio el producto deseado (58%, 39 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'19 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'60-2'00 (m, 3H), 3'20 (m, 1H), 4'05-4'20 (m, 2H), 7'53 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'04 (d, J= 3 Hz, 1H).

Luego se fabricó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico 47 como sigue.

55 Se trató una solución del producto 47A (39 mg, 0'185 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (37 mg, 0'14 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 47 como sólido blanco. Punto de fusión: 140-142°C. MS (Cl/NH₃) m/e 279 (M+H)⁺, 311 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'38 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'08-2'25 (m, 2H), 2'41 (s, 3H), 3'65 (dd, J= 7, 13 Hz, 1H), 4'20-4'32 (m, 2H), 7'38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'69 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'87 (d, J= 3 Hz, 1H), 8'09 (d, J= 0 Hz, 1H). Análisis calculado para C₉H₁₂N₂BrClO·C₇H₈O₃S: C, 42'50; H, 4'43; N, 6'20. Encontrado: C, 42'58; H, 4'60; N, 5'94.

ES 2 286 105 T3

Ejemplo 48

Se sintetizó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 48 conforme al procedimiento siguiente.

En primer lugar, se sintetizó 5-(3-(N-(BOC)amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-metilpiridina 48A como sigue. Una solución del producto 43C (0'85 g, 2'48 mmoles) en THF (6 ml) fue tratada con hidróxido potásico (373 mg, 7'4 mmoles) y 2-cloro-3-metil-5-hidroxipiridina (395 mg, 2'73 mmoles), y después se agitó a 80°C durante 16 horas. Se eliminó el THF a presión reducida y 25°C. El residuo fue disuelto en una mezcla de H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con agua, y salmuera; después se desecó (SO₄Mg), filtró y concentró. El residuo fue cromatografiado a media presión sobre gel de sílice, con acetato de etilo al 33%/hexano, para proporcionar un sólido amarillo claro 48A (39%, 270 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 315 (M+H)⁺, 317 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'21 (d, J= 7 Hz, 3H), 1'42 (s, 9H), 1'86-2'02 (m, 2H), 2'34 (s, 3H), 3'92 (m, 1H), 4'02-4'12 (m, 2H), 4'45 (s ancho, 1H), 7'12 (s ancho, 1H), 7'89 (s, 1H).

Luego se fabricó 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-metilpiridina 48B como sigue.

Se trató una solución del producto 48A (57 mg, 0'18 mmoles) en ácido fórmico (1 ml) con solución de formalina al 37% (2'5 ml), y la mezcla resultante fue calentada a 70°C durante 5 horas. Se eliminó el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida. El residuo fue disuelto en una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. El extracto combinado de CH₂Cl₂ fue desecado (SO₄Mg), filtrado y concentrado, para proporcionar un aceite amarillo claro como compuesto del título. El residuo fue purificado después en la columna. La elución con acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico (10:1:0'1) dio 48B (100%, 63 mg). MS (Cl/NH₃) m/e 243 (M+H)⁺. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1'09 (d, J= 6 Hz, 3H), 1'78 (m, 1H), 2'03 (m, 1H), 2'35 (s, 6H), 2'93 (s ancho, 1H), 4'00-4'15 (m, 2H), 7'12 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'90 (d, J= 3 Hz, 1H).

Luego se preparó ácido 5-(3-dimetilamino-1-butiloxi)-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 48 como sigue.

Se trató una solución del producto 45A (63 mg, 0'26 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (49 mg, 0'27 mmoles), y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se decantó el éter y se repitió el procedimiento. El residuo fue después desecado a vacío para proporcionar 48 como sólido blanco. MS (Cl/NH₃) m/e 243 (M+H)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'39 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'09 (m, 1H), 2'33 (m, 1H), 2'37 (s, 3H), 2'38 (s, 3H), 2'87 (s, 6H), 3'70 (m, 1H), 4'15-4'27 (m, 2H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'37 (d, J= 4 Hz, 1H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'87 (dd, J= 1, 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₂H₁₉N₂ClO·1'3C₇H₈O₃S·H₂O: C, 52'30; H, 6'53; N, 5'78. Encontrado: C, 52'00; H, 6'33; N, 6'10.

Ejemplo 49

Se sintetizó ácido 5-(3-amino-1-butiloxi)-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico 49 conforme al procedimiento siguiente.

Se trató una solución del producto 48A (99 mg, 0'36 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) con ácido p-toluensulfónico monohidrato (74 mg, 0'39 mmoles), y se agitó a reflujo durante 5 horas. Después de que se redujese el etanol a un volumen menor, se añadió éter etílico (30 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. El éter fue decantado y se repitió el procedimiento. Después fue desecado el residuo a vacío para proporcionar 49 como sólido blanco. Punto de fusión: 163-165°C. MS (Cl/NH₃) m/e 215 (M+H)⁺, 232 (M+NH₄)⁺. RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1'37 (d, J= 7 Hz, 3H), 2'02-2'22 (m, 2H), 2'33 (s, 3H), 2'38 (s, 3H), 3'64 (m, 1H), 4'15-4'30 (m, 2H), 7'35 (d, J= 8 Hz, 2H), 7'40 (d, J= 3 Hz, 1H), 7'68 (d, J= 8 Hz, 1H), 7'87 (d, J= 3 Hz, 1H). Análisis calculado para C₁₀H₁₅N₂ClO·1'3C₇H₈O₃S·0'5H₂O: C, 51'26; H, 5'95; N, 6'26. Encontrado: C, 51'35; H, 5'85; N, 6'28.

Ejemplo 50

In Vitro

Los compuestos fueron sometidos a ensayos *in vitro* frente al receptor nicotínico de acetilcolina como se describe a continuación, y se descubrió que eran unidores efectivos para el receptor. Se determinaron los protocolos *in vitro* para la determinación de las potencias de unión de los ligandos a los receptores nicotínicos de los canales de acetilcolina como sigue.

Se llevó a cabo la unión de [³H]-citisina ([³H]-CYT) a receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina utilizando preparaciones brutas de membrana sináptica de cerebro de rata entero (Pabreza y col., *Molecular Pharmacol.*, **1990**, *39*: 9). Las membranas lavadas fueron almacenadas a -80°C antes de su uso. Se descongelaron lentamente alícuotas congeladas y se resuspendieron en 20 volúmenes de tampón (conteniendo: ClNa 120 mM, ClK 5 mM, Cl₂Mg 2 mM, Cl₂Ca 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7'4@4°C). Después de centrifugar a 20.000xg durante 15 minutos, los gránulos fueron resuspendidos en 30 volúmenes de tampón.

ES 2 286 105 T3

Los compuestos de ensayo fueron disueltos en agua para fabricar soluciones madre 10 mM. Después, cada solución fue diluida (1:100) con tampón (como el anterior) y se tomaron adicionalmente hasta siete diluciones logarítmicas seriadas para producir soluciones de ensayo desde 10^{-5} hasta 10^{-11} M.

5 Se añadió homogenado (conteniendo 125-150 μ g de proteína) a tubos por triplicado conteniendo el rango de concentraciones del compuesto de ensayo descrito anteriormente y [3 H]-CYT (1'25nM) en un volumen final de 500 μ l. Las muestras fueron incubadas durante 60 minutos a 4°C, luego filtradas rápidamente a través de filtros Whatman GF/B prerremojados en polietilenimina al 0'5% utilizando 3 x 4 ml de tampón enfriado con hielo. Los filtros son recontados en 4 ml de Ecolume[®] (ICN). Se determinó la unión no específica en presencia de (-)-nicotina 10 μ M, y se
10 expresaron los valores como porcentaje de la unión total. Se determinaron los valores IC₅₀ con regresión no lineal de cuatro parámetros, y los valores IC₅₀ fueron transformados en valores Ki utilizando la corrección de Cheng y Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+[ligando]/K_d \text{ de ligando})$).

Los resultados están detallados en las Tablas 1 y 2. Cada número de Ejemplo se corresponde con los Ejemplos
15 sintéticos descritos anteriormente. En estas tablas, los Ejemplos 1, 4, 7, 9-12, 28, 29, 31-37, 46 y 48 son los compuestos de la presente invención. Cuanto menor sea el valor K, mayor será la afinidad por los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina.

In Vivo

20 Se utilizó un protocolo *in vivo* para determinar la eficacia de los ligandos para receptores nicotínicos de acetilcolina, como agentes analgésicos, en el paradigma del plato caliente en ratones.

Se utilizaron grupos independientes de ratones (n = 8/grupo) para cada grupo de dosis. Todos los fármacos fueron administrados mediante la vía de administración intraperitoneal. Los fármacos de ensayo fueron disueltos en agua para fabricar una solución madre 6'2 mM. A los animales se les administró esta solución (10 ml/kg de peso corporal), para una dosis de 62 micromoles/kg. De manera similar, se administraron dosis menores siguiendo la dilución en serie de la solución madre en incrementos semilogarítmicos. A los animales se les administró 30 minutos antes de ensayar en el plato caliente. El plato caliente utilizado era un monitor de analgesia automatizado (modelo AHP16AN, Omnitech Electronics Inc., Columbus, Ohio). La temperatura del plato caliente fue mantenida a 55°C, y se utilizó un tiempo de corte de 180 segundos. Se aplicó un control frente a cada compuesto ensayado. Como medida dependiente, se registró la latencia hasta el décimo salto. Un incremento en la latencia del décimo salto con respecto al control fue considerado un efecto significativo.

35 Las Tablas 1 y 2 abajo ilustran los resultados obtenidos siguiendo los procedimientos anteriores.

La Tabla 1 también muestra la dosis eficaz mínima (DEM), entre las dosis ensayadas, a la que se observó un efecto significativo, como se definió antes, para los compuestos actuales en la dosificación marcada en la columna. Cuanto menor sea la dosis a la que se observe el efecto significativo, más eficaz será el compuesto. Los datos demuestran que
40 los compuestos seleccionados de la invención muestran un efecto antinociceptivo importante a dosis oscilando desde 6'2 hasta 62 μ mol/kg.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

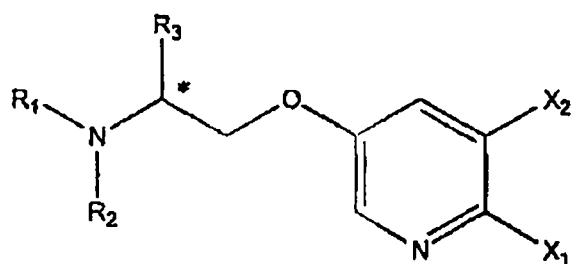
50

55

60

65

TABLA I



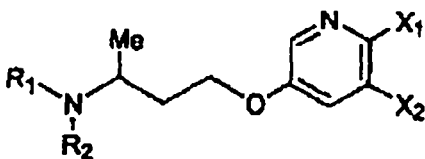
Ejemplo	* (Estereo- química)	R ¹ , R ² , R ³	X ₁ , X ₂	Ki (nM)	DEM analgésica (μmol/kg)
1	S	H, H, Me	2-Cl	4'51	62
2	S	Me, Me, Me	2-Cl	42'0	62
3	S	H, Me, Me	2-Cl	40'6	62
4	S	H, H, Me	2-F	8'69	6'2
5	S	Me, Me, Me	2-F	100	*
6	S	H, Me, Me	2-F	68'9	*
7	S	H, H, Me	2-Cl, 3-Br	1'55	*
8	S	Me, Me, Me	2-Cl, 3-Br	30'8	62
9	S	H, Me, Me	2-Cl, 3-Br	10'9	**
10	S	H, H, Me	2-Cl, 3-Me	0'525	62
11	S	Me, Me, Me	2-Cl, 3-Me	9'60	*
12	S	H, Me, Me	2-Cl, 3-Me	5'47	62
13	S	H, H, Me	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'0761	*
14	S	Me, Me, Me	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'367	*
15	S	H, H, Et	2-Cl	14'7	*
16	S	H, H, Et	2-F	39'5	N/T
17	S	H, Me, Et	2-F	225	N/T
18	S	H, H, Et	2-Cl, 3-Br	14'8	*
19	S	H, H, Et	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'180	N/T
20	S	Me, Me, Et	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	3'61	N/T
21	S	H, H, bencilo	2-Cl, 3-Br	102	N/T
22	S	Me, Me, bencilo	2-Cl, 3-Br	319	N/T
23	S	H, H, bencilo	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	9'89	*
24	S	Me, Me, bencilo	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	4'63	*
25	S	H, Me, bencilo	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	2'61	N/T
26	R	H, H, Me	2-Cl	5'34	62

ES 2 286 105 T3

27	R	Me, Me, Me	2-Cl	42'11	*
28	R	H, Me, Me	2-Cl	5'87	62
29	R	H, H, Me	2-F	6'60	62
30	R	Me, Me, Me	2-F	70'2	*
31	R	H, Me, Me	2-F	11'4	62
32	R	H, H, Me	2-Cl, 3-Br	1'54	62
33	R	Me, Me, Me	2-Cl, 3-Br	11'9	N/T
34	R	H, Me, Me	2-Cl, 3-Br	1'48	*
35	R	H, H, Me	2-Cl, 3-Me	0'985	62
36	R	Me, Me, Me	2-Cl, 3-Me	7'20	*
37	R	H, Me, Me	2-Cl, 3-Me	0'565	*
38	R	H, H, Me	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'0809	N/T
39	R	Me, Me, Me	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'103	*
40	R	H, Me, Me	2-Cl, 3-(4-vinilpiridinilo)	0'0757	N/T
41	R	H, Et, Me	2-Cl	2313	N/T
42	R	H, Pr, Me	2-Cl	7529	N/T

* sin efecto a 62; ** sin efecto a 6'2
N/T = no ensayado

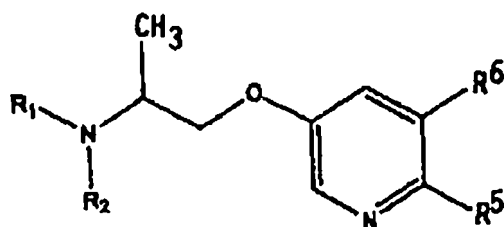
TABLA 2

				
Ejemplo	R ₁ , R ₂	X ₁ , X ₂	K ₁ (nm)	DEM analgésica (μmol/kg)
43	H, H	2-F1	122	N/T
44	H, H	2-Cl	20	N/T
45	Me, Me	2-Cl	18	N/T
46	Me, Me	2-Cl, 3-Br	3'1	N/T
47	H, H	2-Cl, 3-Br	31	N/T
48	Me, Me	2-Cl, 3-Me	1'3	N/T
49	H, H	2-Cl, 3-Me	25	N/T

REIVINDICACIONES

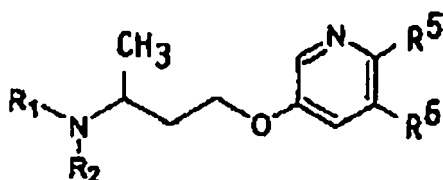
1. Un compuesto seleccionado del grupo que se compone de

(a) un compuesto de la estructura



o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es hidrógeno; R^5 es F, Cl o Br; y R^6 es metilo, F, Cl o Br;

(b) un compuesto de la estructura



o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es metilo; R^5 es F, Cl o Br; y R^6 es metilo, F, Cl o Br;

(c) 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible;

(d) ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina p-toluensulfónico;

(e) 5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina o una sal del mismo farmacéuticamente admisible;

(f) ácido 5-[(R)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico;

(g) ácido 5-[(R)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina p-toluensulfónico;

(h) ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina p-toluensulfónico;

(i) ácido 5-[(S)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico; y

(j) ácido 5-[(R)-2-dimetilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina p-toluensulfónico.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, seleccionado del grupo que se compone de

5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-cloropiridina,

5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloropiridina,

5-[(S)-2-amino-1-propiloxi]-2-fluoropiridina,

5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-bromopiridina,

5-[(S)-2-metilamino-1-propiloxi]-2-cloro-3-metilpiridina, y

sales de los mismos farmacéuticamente admisibles.

ES 2 286 105 T3

3. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la reivindicación 1 en un soporte farmacéuticamente admisible.

5 4. El empleo de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para controlar la liberación de neurotransmisores en un mamífero, mediante la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz.

10 5. El empleo de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de la memoria, el síndrome de Tourette, los trastornos del dormir, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la neurodegeneración, la inflamación, la neuroprotección, la esclerosis lateral amiotrófica, la ansiedad, la depresión, la manía, la esquizofrenia, la anorexia, los trastornos del comer, la demencia inducida por SIDA, la epilepsia, la incontinencia urinaria, la enfermedad de Crohn, las migrañas, el SPM, la disfunción eréctil, la toxicomanía, el dejar de fumar y el síndrome inflamatorio intestinal.

15 6. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como agente terapéutico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65