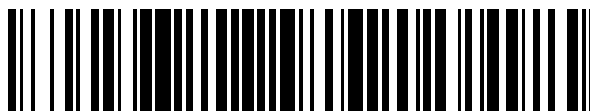


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 042**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09718458 .4**  
96 Fecha de presentación: **03.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2262799**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Compuestos de piridina**

30 Prioridad:  
**06.03.2008 WO PCT/IB2008/050819**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.10.2012**

73 Titular/es:  
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)**  
**Gwerbestrasse 16**  
**4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:  
**BOLLI, MARTIN;**  
**LESCOP, CYRILLE;**  
**MATHYS, BORIS;**  
**MUELLER, CLAUS;**  
**NAYLER, OLIVER y**  
**STEINER, BEAT**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 389 042 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.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a agonistas del receptor S1P1/EDG1 de Fórmula (I) y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también concierne a aspectos relacionados, incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I), y su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea por sí solos o en combinación con otros compuestos activos o con otras terapias.

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmune humano está diseñado para defender al cuerpo de micro organismos y sustancias extrañas que causan infecciones o enfermedad. Complejos mecanismos de regulación aseguran que la respuesta inmune esté dirigida en contra de la sustancia u organismo intruso y no en contra del huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control se desregulan y se pueden desarrollar respuestas autoinmunes. Una consecuencia de una respuesta inflamatoria descontrolada es daño severo de órganos, células, tejidos o articulaciones. Con los  
15 tratamientos actuales, frecuentemente se suprime todo el sistema inmune, y la capacidad del cuerpo para reaccionar frente a las infecciones también resulta severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmune, pueden causar efectos secundarios cuando se los emplea en tratamientos de largo plazo. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) pueden reducir el dolor y la inflamación; sin  
20 embargo, pueden presentar efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas.

Compuestos oralmente activos que tengan propiedades inmunomoduladoras, que no comprometan las respuestas inmunes y que tengan efectos secundarios reducidos, mejorarían significativamente los tratamientos actuales de las enfermedades inflamatorias descontroladas.

25 En el campo de los trasplantes de órganos la respuesta inmune del huésped debe ser suprimida para evitar el rechazo de los órganos. Los receptores de trasplantes de órganos pueden sufrir algo de rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre más frecuentemente en las primeras pocas semanas después del trasplante, pero también pueden ocurrir episodios de rechazo meses o incluso años después del trasplante. Comúnmente se emplean combinaciones de tres o cuatro medicamentos para proveer una protección  
30 máxima contra el rechazo minimizando los efectos secundarios. Los fármacos actualmente empleados para el tratamiento del rechazo de órganos transplantados interfieren con rutas intracelulares separadas en la activación de glóbulos blancos de tipo T o de tipo B. Los ejemplos de tales fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación de citoquina o con su señalización; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-deoxispergualin, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

35 Los efectos benéficos de terapias inmunosupresivas amplias se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmune en contra de infección y enfermedades. Más aún, los fármacos inmunosupresores estándar son frecuentemente empleados en altas dosis, y pueden causar o acelerar el daño de los órganos.

**Descripción de la invención**

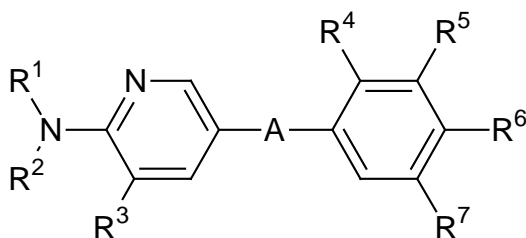
40 La presente invención provee nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas del receptor S1P1/EDG1 acoplado a la proteína G y tienen un efecto inmunomodulador potente y de larga duración que se consigue mediante la reducción del número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T / B circulantes como resultado de agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en  
45 combinación con la mejoría observada de la función de capas de las células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace útiles tales compuestos para tratar las enfermedades inflamatorias descontroladas y para mejorar la función vascular.

Los compuestos de la presente invención pueden ser empleados por sí solos o en combinación con fármacos estándar que inhiben la activación de células T, para proveer una nueva terapia de inmunomodulación con una propensión reducida a las infecciones cuando se la compara con la terapia de inmunosupresión estándar. Más aún,  
50 los compuestos de la presente invención pueden ser empleados en combinación con dosis reducidas de las terapias de inmunosupresión tradicionales, para proveer por una parte una actividad de inmunomodulación efectiva, mientras por otra parte se reduce el daño a los órganos asociado con altas dosis de fármacos inmunosupresores estándar. La observación de la mejoría de la función de capas de células endoteliales asociada con la activación S1P1/EDG1 provee beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

55 La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano son conocidas en la técnica, y están publicadas en, por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308–9313; WO

91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; WO 99/46277 publicada el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúan, respectivamente, empleando un ensayo GTPyS para determinar los valores EC<sub>50</sub> y mediante la medición de los linfocitos en circulación en rata después de administración oral (ver en Ejemplos).

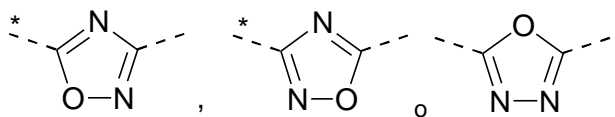
- 5 i) La invención se refiere a nuevos compuestos de piridina de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

**A** representa



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I);

- 10 **R<sup>1</sup>** representa C<sub>1-4</sub>-alquilo;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o C<sub>1-3</sub>-alquilo;

o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo azetidina o un anillo pirrolidina;

**R<sup>3</sup>** representa C<sub>1-3</sub>-alquilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, metoxilo, o metilo (de manera destacable hidrógeno, o metoxilo);

- 15 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno, C<sub>1-3</sub>-alquilo, o metoxilo;

**R<sup>6</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidinil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxilo, hidroxi-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidroxi-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo;

**R<sup>61</sup>** representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-(C<sub>1-4</sub>-alquilamino)etilo, 2-(di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)amino)etilo, carboximetilo, (C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxi)etilo;

- 25 **R<sup>62</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>63</sup>** representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;

n representa el entero 1, ó 2; y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, metilo, o cloro.

- 30 Una sub-realización particular que consiste en compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en la que **R<sup>4</sup>** representa hidrógeno o metoxilo.

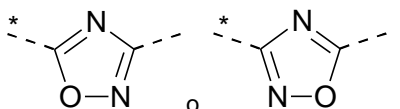
Otra sub-realización particular consiste en compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) en la que **R<sup>4</sup>** representa metilo.

Los términos generales empleados antes y después en este texto tienen de manera preferentemente, en esta divulgación, los siguientes significados, salvo que se indique en contra:

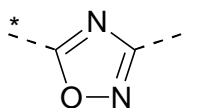
5 El término "C<sub>x-y</sub>-alquilo" (x e y siendo cada uno un entero) se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada con x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo C<sub>1-4</sub>-alquilo contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos C<sub>1-4</sub>-alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo. Los ejemplos preferidos de grupos C<sub>1-4</sub>-alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, e *iso*-butilo. Los ejemplos preferidos de grupos C<sub>1-3</sub>-alquilo son metilo y etilo.

10 El término "C<sub>x-y</sub>-alcoxilo" (x e y siendo cada uno un entero) se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal ramificada con x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo C<sub>2-4</sub>-alcoxilo contiene dos a cuatro átomos de carbono e incluye etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo, y *tert*-butoxilo. Se prefieren etoxilo, *n*-propoxilo, e *iso*-propoxilo. Los grupos C<sub>1-2</sub>-alcoxilo se refieren a metoxilo y etoxilo. Los ejemplos de grupos "hidroxi-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo" son 2-hidroxi-etoxilo, y 3-hidroxi-propoxilo. Un ejemplo de un grupo "di-(hidroxi-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo" es di(hidroximetil)-metoxilo.

ii) Una segunda realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa



15 iii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en los que **A** representa



iv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que **R**<sup>1</sup> representa C<sub>1-3</sub>-alquilo.

20 v) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que **R**<sup>1</sup> representa C<sub>2-3</sub>-alquilo.

vi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a v), en la que **R**<sup>2</sup> representa metilo o etilo.

25 vii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que **R**<sup>3</sup> representa metilo o etilo.

viii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que **R**<sup>3</sup> representa metilo.

ix) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en la que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno.

30 x) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno, **R**<sup>5</sup> representa C<sub>1-3</sub>-alquil o metoxilo, y **R**<sup>7</sup> representa metilo o cloro.

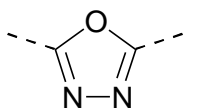
xi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones ix) o x), en la que **R**<sup>5</sup> representa C<sub>1-2</sub>-alquil o metoxilo.

35 xii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones ix) o x), en la que **R**<sup>5</sup> representa etilo o metoxilo.

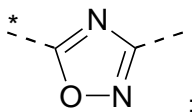
xiii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones ix) o x), en la que **R**<sup>5</sup> representa etilo, y **R**<sup>7</sup> representa metilo.

40 xiv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que **R**<sup>6</sup> representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxi-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidroxi-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo.

- xv) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en la que  $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxil-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidroxil-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{63}$ , 2-[(ácido azetidil-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ , o 3-[(ácido azetidil-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo.
- xvi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xv), en la que  $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ , 2,3-dihidroxi-propoxilo, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ .
- xvii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en la que  $R^6$  representa di-(hidroxil-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ , 3-[(ácido azetidil-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo.
- xviii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en la que  $R^6$  representa 2,3-dihidroxi-propoxilo, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ .
- xix) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que  $R^6$  representa  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ .
- xx) Otra particular realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en la que  $R^{61}$  representa metilo, 2-hidroxietilo, o carboximetilo (de manera especial 2-hidroxietilo, o carboximetilo).
- xxi) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii) o xx), en la que  $R^{62}$  representa hidrógeno.
- xxii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxi), en la que  $R^{63}$  representa hidroximetilo.
- xxiii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) o iv) a xxi), en la que **A** representa



- xxiv) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en la que está presente al menos una (preferentemente todas) de las características siguientes:
- A** representa



- $R^1$  representa C<sub>2-3</sub>-alquilo;
- $R^2$  representa C<sub>1-2</sub>-alquilo;
- o  $R^1$  y  $R^2$ , en conjunto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidina;
- $R^3$  representa C<sub>1-2</sub>-alquilo;
- $R^4$  representa hidrógeno;
- $R^5$  representa C<sub>1-2</sub>-alquilo;
- $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NH_2$ , 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, hidroxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ ;
- $R^{61}$  representa hidrógeno, 2-hidroxietilo, o carboximetilo;
- $R^{62}$  representa hidrógeno;
- $R^{63}$  representa hidroximetilo;

$R^7$  representa metilo.

xxv) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i), en la que está presente al menos una (preferentemente todas) de las características siguientes::

- **A** representa

5



- $R^1$  representa  $C_{2-3}$ -alquilo;

$R^2$  representa  $C_{1-2}$ -alquilo;

o  $R^1$  y  $R^2$ , en conjunto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidina;

- $R^3$  representa  $C_{1-2}$ -alquilo;

10

- $R^4$  representa hidrógeno;  $R^5$  representa  $C_{1-3}$ -alquil o metoxilo; y  $R^7$  representa metilo o cloro; o

$R^4$  representa metilo o metoxilo (de manera destacable metoxilo); y  $R^5$  y  $R^7$  ambos representan hidrógeno;

- $R^6$  representa  $-CH_2-CH_2-CONR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NH_2$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NH-CH_2-COOH$ , 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, hidroxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ ;

15

- $R^{61}$  representa 2-hidroxietilo, o carboximetilo;

- $R^{62}$  representa hidrógeno;

- $R^{63}$  representa hidroximetilo.

20

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros, o preferentemente como estereoisómeros puros. De manera especial, los compuestos en los que  $R^6$  representa un derivado 2-hidroxi-propoxilo (tal como por ejemplo 2,3-dihidroxi-propoxilo o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{63}$ ) pueden estar en configuración (R) o (S). Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas en una manera conocida por los expertos en la técnica.

25

Cuando se emplee la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se quiere decir un único compuesto, sal o similar.

Cualquier referencia anterior o posterior en este texto a un compuesto de fórmula (I) se debe comprender como refiriéndose también a sus sales, especialmente a sus sales farmacéuticamente aceptables, o a un compuesto de fórmula (I), según sea apropiado y conveniente.

Preferentemente las sales son las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

30

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas, orgánicas o inorgánicas, ácidas y/o básicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Los ejemplos de los compuestos preferidos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) son seleccionados desde el grupo que consiste en:

35

N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

N-[(S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

40

(S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;

N-[(R)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

- N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 5 N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 10 ácido (3-{4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-phenil)-propionilamino)-acético;
- 3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-phenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida; y
- ácido [3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-phenil)-propionilamino]-acético.
- 15 Ejemplos adicionales de compuestos preferidos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan entre el grupo que consiste en:
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-(2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol; y
- 30 (S)-3-(2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metoxi-fenoxi)-propan-1,2-diol.

Los compuestos de Fórmula (I), de acuerdo con la realización i) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica para administración entérica o parenteral, y son adecuados para disminuir el número de linfocitos circulantes y para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.

- 35 La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que sea familiar para cualquier experto en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edición (2005), Parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de Fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica en conjunto con otros
- 40 materiales portadores sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos acostumbrados.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.

- 45 Tales enfermedades o trastornos incluyen el rechazo de órganos, tejido o células transplantados; enfermedades inserto-*versus*-huésped producidas por el trasplante; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide; lupus sistémico eritematoso; síndrome antifosfolípidos; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveitis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía crónica de aloinjerto; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y
- 50 glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomiелitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa;

dermatitis seborreica; liquen *planus*; pénfigo; bolo penfigoide; epidermolisis bulosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial de la córnea; leucoma de la córnea; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerante; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgico; asma intrínseco; asma extrínseco; asma al polvo; asma crónico o inveterado; asma tardío e hiperrespuesta de la vía respiratoria; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerante; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; cachexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico–urémico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; nefritis túbulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain–Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de células rojas; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura idiopático trombocitopénico; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroide; neumonía idiopática intersticial; dermatomiositis; leucoderma *vulgaris*; ictiosis *vulgaris*; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la gingiva, periodoncio, hueso alveolar, sustancia ósea dental; alopecia de patrón masculino o alopecia *senilis*; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofititis; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; daño de isquemia–reperfusión de los órganos que ocurre durante a conservación; shock de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal isquémica aguda; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrizamiento vítreo; quemadura alcalina de la córnea; dermatitis eritema; dermatitis *ballous*; dermatitis del cemento dentario; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad de las arterias periféricas; carcinogénesis; tumores cancerosos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis aguda del hígado; cirrosis; cirrosis alcohólica; fallo hepática; fallo hepática fulminante; fallo hepática de establecimiento tardío; y fallo del hígado “aguda a crónica”.

Las enfermedades o trastornos preferidos a ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) son seleccionadas entre el grupo que consiste en órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades implante *versus* huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post–infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; cánceres sólidos y metástasis de tumor.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos a ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) son seleccionados entre el grupo constituido por el rechazo de órganos transplantados seleccionados de entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades implante *versus* huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

Las enfermedades o trastornos muy preferidos para ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) son seleccionados de entre esclerosis múltiple y psoriasis.

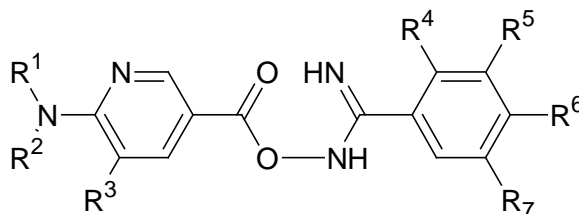
Más aún, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) también son útiles, en combinación con uno o más agentes inmunomoduladores, de prevenir y/o tratar las enfermedades y trastornos que se mencionan en este texto. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes son seleccionados entre el grupo constituido por inmunosupresores, corticosteroides, NSAID’s, fármacos citotóxicos, inhibidores de la adhesión molecular, citoquinas, inhibidores de citoquina, antagonistas de receptor de citoquina y receptores recombinantes de citoquina.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la realización i) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente en combinación con uno o más agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se mencionan en este texto.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser producidos mediante los procedimientos que se presentan más adelante, o mediante los procedimientos presentados en los Ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares empleados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

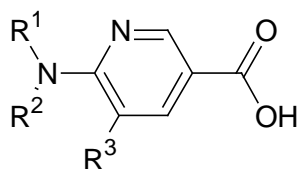


Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se indica más adelante. Sólo se describen algunas posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de fórmula (I).

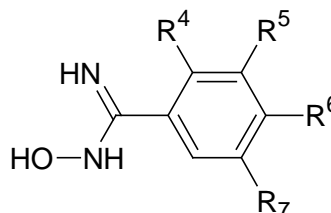


5 Estructura 1

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado 3-[1,2,4]oxadiazol-5-il-piridina, son preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 1 en un solvente tal como dioxano, THF, dimetoxietano, xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, DCM, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (por ejemplo, TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo, NaH, NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, etc.), sales tetraalquilamonio, o agentes que retiran el agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, tamices moleculares, hidróxido de metoxicarbonilsulfamilo trietilamonio (reactivo de Burgess), etc.) (Lit.: para las condiciones ver la sección experimental o WO2007/080542 y las referencias que allí se citan).

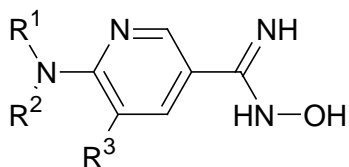


Estructura 2

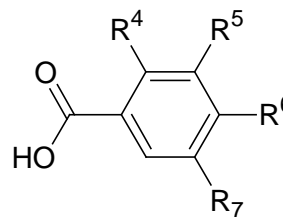


Estructura 3

15 Los compuestos de Estructura 1 pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 2 con un compuesto de Estructura 3 en un solvente tal como DMF, THF, DCM, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, PyBOP, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como NEt<sub>3</sub>, DIPEA, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc. (ver la Bib. citada anteriormente).

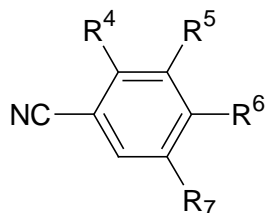


Estructura 4

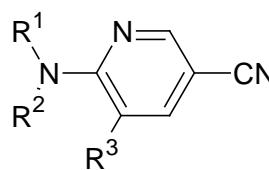


Estructura 5

20 Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado 3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridina son preparados de una manera análoga (ver la Lit. citada anteriormente) mediante la reacción de un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Estructura 5 y ciclización posterior del intermediario éster de hidroxiamidina correspondiente.



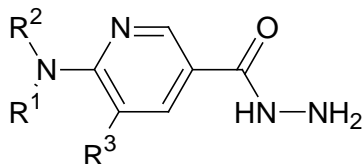
Estructura 6



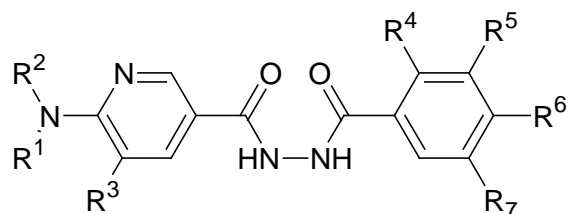
Estructura 7

25 Los compuestos de Estructura 3 y 4 pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 6 y 7, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales en un solvente tal como metanol, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, KOTBu, etc. (ver la Lit. citada anteriormente).

Los procedimientos que llevan a cabo la transformación de un compuesto de Estructura 2 en un compuesto de Estructura 7, o el contrario, son conocidos por los expertos en la técnica.



Estructura 8

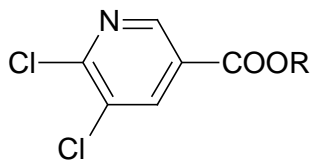


Estructura 9

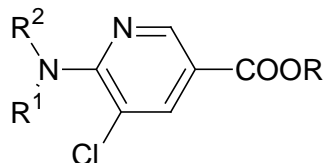
Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado 3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piridina son preparados de manera similar mediante la reacción de un compuesto de Estructura 2 con hidrazina (mediante el uso de un agente de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyPOB, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 8 que entonces es acoplado con un compuesto de Estructura 5 para proveer un compuesto de Estructura 9. Un compuesto de Estructura 9 también puede ser preparado siguiendo el orden de reacción inverso *i.e.* mediante en primer lugar el acoplamiento de un compuesto de Estructura 5 con hidrazina seguido de la reacción del intermediario hidrazida correspondiente con un compuesto de Estructura 2. La deshidratación de un compuesto de Estructura 9 para formar el derivado 3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piridina deseado se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 9 con un reactivo tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub> en combinación con trifenilfosfina, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, reactivo de Burgess, etc. en un solvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl<sub>3</sub>, etc. a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia o ausencia de radiación de microondas. (Lit. por ejemplo, M. A. García, S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julián, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 4068-4075, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275-3278).

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup> en Estructuras 1, 3, 5, y 6, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos de protección apropiados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo trialkilsililo para proteger un alcohol, un quetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden ser empleados de acuerdo con la metodología estándar (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Edición, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). De manera alternativa, los residuos deseados R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, en particular R<sup>6</sup>, también pueden ser introducidos en las etapas posteriores que siguen al acoplamiento de los compuestos piridina de Estructura 2, 4, ó 8 con los derivados fenilo de Estructura 3 ó 5, respectivamente, mediante el uso de un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 3 o 5. Los compuestos fenilo de Estructura 3, 5, y 6 o sus precursores están ya sea disponibles en el comercio o son preparados de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

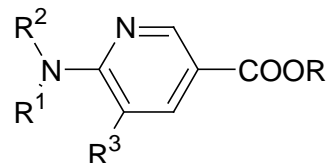
De manera alternativa, los enlaces entre la piridina o el anillo fenilo y el oxadiazol central también pueden ser formados mediante la aplicación de reacciones catalizadas con paladio de acoplamiento cruzado.



Estructura 10



Estructura 11

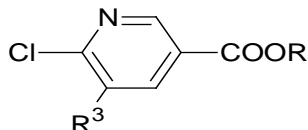


Estructura 12

en las que R representa un grupo C<sub>1-4</sub>-alquilo, preferentemente *iso*-propilo o *tert.*-butilo

Los compuestos de Estructura 2 pueden ser preparados preferentemente mediante la reacción de un éster de ácido 5,6-dicloro-nicotínico ácido (Estructura 10) (preparado a partir del producto comercial ácido 5,6-dicloro-nicotínico) con la amina NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> apropiada en presencia o ausencia de un solvente adicional tal como THF, dioxano, etanol, etc., preferentemente a temperaturas superiores a 50 °C para proveer un compuesto de Estructura 11. Los compuestos de Estructura 11 pueden entonces hacerse reaccionar con el reactivo alquil-Zn apropiado (por ejemplo, Me<sub>2</sub>Zn, MeZnCl, Et<sub>2</sub>Zn, etc.) bajo condiciones de reacción de Negishi (Lit.: por ejemplo H. Matsushita, E. Negishi *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4161-4165) para proveer un compuesto de Estructura 12, que puede ser hidrolizado hasta un compuesto de Estructura 2. De manera alternativa, los compuestos de Estructura 12 pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 11 con un alquilo reactivo de Grignard en presencia de Fe(acac)<sub>3</sub> en un solvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperatura en el rango desde -78 hasta 25 °C (condiciones de Fürstner, Lit.: por ejemplo A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 13856-13863; A. Fürstner, A. Leitner *Angew. Chem.* **114** (2002) 632-635). En el caso en que R<sup>3</sup> representa un grupo C<sub>2-3</sub>-alquilo, los compuestos de Estructura 12 correspondientes también

pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 11 con un derivado alquenil boro (por ejemplo, 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano) bajo condiciones de Suzuki (Lit.: por ejemplo F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4968-4971). El derivado ácido 6-amino-5-alkenil-nicotínico obtenido es hidrogenado hasta el compuesto de Estructura 12 correspondiente.



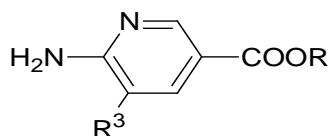
5

Estructura 13, en la que R representa un grupo C<sub>1-4</sub>-alquilo, preferentemente *iso*-propilo o *tert.*-butilo

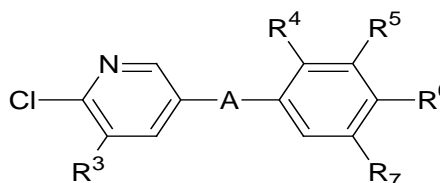
De manera alternativa, los compuestos de Estructura 12 también pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 13 con la amina NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> apropiada en presencia o ausencia de un solvente tal como metanol, etanol, THF etc. a temperaturas elevadas o bajo condiciones de Buchwald-Hartwig (Lit.: J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158-1174; S. Wagaw, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7240-7241; M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald *J. Org. Chem.* 64 (1999) 6019-6022; S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig *Org. Letters* 2 (2000) 1423-1426).

El compuesto de Estructura 13 en la cual R<sup>3</sup> representa un grupo metilo puede ser preparado a partir de 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina, que es conocida (Lit.: por ejemplo EP-0702003) mediante la oxidación del grupo formilo en el ácido carboxílico empleando reactivos de oxidación bien conocidos en la técnica tales como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuosa en ácido fórmico, KMnO<sub>4</sub>, etc. en presencia o ausencia de un solvente tal como tolueno, THF, MeCN, acetona, etc. a temperaturas entre 0 y 120°C.

Los residuos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> también pueden ser introducidos mediante alquilación secuencial y/o aminación reductiva de un compuesto de Estructura 14 (Lit.: por ejemplo N. Finch, T. R. Campbell, C. W. Gemenden, H. J. Povalski *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1405-1410; I.-C. Grig-Alexa; A.-L. Finaru; L. Ivan; P. Caubere; G. Guillaumet; *Synthesis* 2006, 619-628) que pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de Estructura 13 o del ácido correspondiente con amoníaco en un solvente tal como agua, metanol, etanol, THF, etc. a temperaturas elevadas.



Estructura 14



Estructura 15

en las que R representa un grupo C<sub>1-4</sub>-alquilo, preferentemente *iso*-propil o *tert.*-butilo.

En el caso en el que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, los derivados monoalquilamino-piridina correspondientes que se pueden producir en el transcurso de la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), pueden requerir protección temporal en la segunda función amina secundaria.

Las secuencias de reacción anteriormente descritas que permiten la introducción de dos residuos NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> también pueden ser aplicadas a un compuesto en el cual el esqueleto ya ha sido aún más elaborado. Por ejemplo, la reacción de Buchwald también puede ser aplicada a un compuesto de Estructura 15.

Cada vez que los compuestos de Fórmula (I) sean obtenidos en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diaestereoméricas o mediante HPLC sobre una fase quiral estacionaria tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como NEt<sub>3</sub>, dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 hasta 150 mL/min.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan su ámbito de alguna manera.

Todas las temperaturas se presentan en °C. Los compuestos son caracterizados mediante <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) o <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz) (Varían Oxford; los corrimientos químicos son presentados en ppm de manera relativa al solvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, h = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz; mediante LC-MS (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm, 120 Å, gradiente: 5-95%

de acetonitrilo en agua, 1 min., con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 mL/min),  $t_R$  se presenta en min.; los tiempos de retención o LC-MS marcados con \* se refieren a LC realizada bajo condiciones básicas, *i.e.* eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio, todas las demás condiciones idénticas; los tiempos de retención o LC-MS marcados con \*\* se refieren a LC realizada bajo las siguientes condiciones: columna: Ascentis express C18, 4,6 x 30 mm, gradiente: 5–95% de acetonitrilo en agua, 1 min., con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 mL/min.; mediante TLC (placas para TLC de Merck, Sílica gel 60 F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión. Los compuestos son purificados mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5  $\mu$ m, gradiente: 10–95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector lineal UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de MeOH en agua hasta 100% MeOH).

**Abreviaturas** (Tal como se las emplea en este texto y en la descripción anterior):

	aq.	acuoso
	atm	atmósfera
	BSA	albúmina de suero bovino
15	CC	cromatografía de columna de gel de sílice
	CDI	carbonil diimidazol
	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	dietil azodicarboxilato
20	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfin)-propano
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
25	EA	acetato de etilo
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etil-carbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
	h	horas(s)
30	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	Alto vacío
	LC-MS	cromatografía líquida – espectroscopía de masa
35	Lit.	Literatura
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NaOAc	acetato de sodio
40	NEt <sub>3</sub>	triethylamina
	NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidona

	OAc	acetato
	Ph	fenilo
	prep.	preparativa
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio-hexafluoro-fosfato
5	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	S1P	singosin 1-fosfato
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
10	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención presentado en minutos

#### Ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico

- 15 a) A una solución de ácido 5,6-dicloro nicotínico (12,2 g, 63,5 mmol) en isopropanol (70 mL), se agrega H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 mL) gota a gota. La mezcla es agitada a 80 °C durante 16 h antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo es disuelto en dioxano (100 mL) y concentrado nuevamente. El producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 1:3) para proveer isopropil éster de ácido 5,6-dicloro nicotínico (9,29 g) como un aceite beige pálido; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,33 min, [M+1]<sup>+</sup> = 233,94.
- 20 b) Una mezcla de isopropil éster de ácido 5,6-dicloro nicotínico (4,76 g, 22,3 mmol) y etilmetilamina (6,88 g, 116,4 mmol) es agitada en un contenedor sellado a 105 °C durante 72 h. La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con EA (300 mL) y lavada con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) seguido por solución salina (10 mL). El extracto orgánico es secado empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrado, concentrado y secado para dar isopropil éster de ácido 5-cloro-6-(etil-metil-amino)-nicotínico (5,18 g) como un aceite amarillo; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,38 min, [M+1]<sup>+</sup> = 257,02; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 3,08 (s, 3 H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,10 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H).
- 25 c) Una solución de isopropil éster de ácido 5-cloro-6-(etil-metil-amino)-nicotínico (5,18 g, 20,1 mmol), NMP (3,0 g, 30,2 mmol) y Fe(acac)<sub>3</sub> (498 mg, 1,41 mmol) en THF (150 mL) se dispone bajo argón antes de agregar, gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 g, 25,2 mmol, solución en éter de dietilo). La solución rojo-marrón oscuro se hace amarilla, luego marrón oscuro nuevamente. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 h antes de agregar otra porción de bromuro de metilmagnesio (1,44 g, 12,1 mmol). La mezcla oscura es agitada a temperatura ambiente durante 16 h. Se agrega otra porción de NMP (3,0 g, 30,2 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (498 mg, 1,41 mmol) y bromuro de metilmagnesio (1,44 g, 12,1 mmol) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente por una hora más. La mezcla de reacción es diluida con EA (200 mL) y cuidadosamente apagada con agua-hielo (100 mL). La suspensión se hace alcalina mediante la adición de una solución acuosa 1 N de NaOH (10 mL) y se filtra empleando un pequeño filtro de Hyflo y gel de sílice. La fase orgánica del filtrado es separada y recolectada, y la acuosa es extractada con DCM (3x100 mL). Los extractos orgánicos son combinados, secados empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado empleando MPLC preparativa en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proveer isopropil éster de ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico (2,19 g) como un aceite beige; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,76 min, [M+1]<sup>+</sup> = 237,20.
- 30 d) Una solución de isopropil éster de ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico (2,19 g, 9,28 mmol) en THF (40 mL) y HCl acuoso al 25% (5 mL) es agitada a 65 °C durante 3 días antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada. El residuo es disuelto en dioxano (50 mL) y concentrado nuevamente. Este procedimiento se repite una vez más antes de que el residuo sea secado bajo alto vacío para proveer el hidrato hidrocloreto del compuesto del título (2,4 g) como un polvo blanco; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,68 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,07; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 3,32 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).
- 35
- 40
- 45

**Ácido 6–dietilamino–5–metil–nicotínico**

- 5 a) Se calienta fosforoxicloruro (183 mL, 2 mol) a 90 °C y se agrega lentamente una mezcla del producto disponible en el comercio 2–metil–2–butennitrilo (73 g, 0,9 mol) y DMF (154 mL, 2 mol) mientras se mantiene la temperatura entre 100 a 110 °C. La mezcla es agitada a 110 °C durante 15 h, enfriada hasta temperatura ambiente y diluida con DCM (500 mL). La mezcla es enfriada a 0 °C y cuidadosamente apagada con agua (500 mL). Las fases son separadas y la fase acuosa es extraída con DCM (total de 800 mL). Los extractos orgánicos combinados son secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados y evaporados. El residuo es cristalizado a partir de ciclohexano para proveer 6–cloro–3–formil–5–metil–piridina (28,3 g) como cristales levemente amarillos; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,76 min, [M+1]<sup>+</sup> = 156,14.
- 10 b) Una solución de 6–cloro–3–formil–5–metil–piridina (10 g, 64 mmol) en ácido fórmico (200 mL) es enfriada hasta 0 °C y se agrega una solución acuosa al 50% en peso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en agua (9,6 mL, 360 mmol) a esta temperatura. La mezcla es agitada a 0 °C durante 15 h, diluida cuidadosamente con agua (200 mL) y extraída con DCM (8 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados son lavados con HCl acuoso 1 M (100 mL) (revisión por peróxido remanente), secados (MgSO<sub>4</sub>), filtrados y evaporados. El residuo es secado para proveer 6–cloro–5–metil–nicotínico ácido (9,56 g); LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,72 min, [M+1]<sup>+</sup> = 172,0.
- 15 c) A una solución de ácido 6–cloro–5–metil–nicotínico (5,61 g, 32,7 mmol) en isopropanol (120 mL), se agrega gota a gota trimetilclorosilano (35,5 g, 327 mmol). La mezcla es agitada a 70 °C durante 16 h antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con éter de dietilo (500 mL) y lavada con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5x50 mL). Los lavados son extraídos de nuevo con éter de dietilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados son secados empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 9:1) para proveer isopropil éster de ácido 6–cloro–5–metil–nicotínico (4,32 g) como un sólido amarillo, LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,97 min, [M+1]<sup>+</sup> = 214,10.
- 20 d) Una mezcla de 6–cloro–5–metil–nicotínico isopropil éster de ácido (1,40 g, 6,55 mmol) y dietilamina (4,80 g, 65,5 mmol) es agitada en un contenedor sellado a 100 °C durante 2 semanas antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con DCM (15 mL) y lavada con una solución acuosa 1 N de KHSO<sub>4</sub> (2x50 mL). Los lavados son extraídos de nuevo con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos combinados son secados empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 9:1) para proveer isopropil éster de ácido 6–dietilamino–5–metil–nicotínico (111 mg) como un aceite amarillo pálido; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,776 min, [M+1]<sup>+</sup> = 251,19; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 5,20–5,28 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).
- 25 e) Una solución del éster anterior (111 mg, 0,443 mmol) en HCl acuoso al 25% (10 mL) es agitada a 65 °C durante 18 h. El solvente es evaporado y el residuo es secado bajo alto vacío para proveer el hidrato de clorhidrato del compuesto del título (88 mg) como un sólido blanco; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,58 min, [M+1]<sup>+</sup> = 209,10.
- 30

**Ácido 6–(isopropil–metil–amino)–5–metil–nicotínico**

- 35 El compuesto del título se prepara en analogía con ácido 6–dietilamino–5–metil–nicotínico empleando N–isopropil–metil–amina; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,58 min, [M+1]<sup>+</sup> = 209,10; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>–DMSO): δ 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 4,22 (hept, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ácido 5–metil–6–pirrolidin–1–il–nicotínico**

- 40 El compuesto del título se prepara en analogía con ácido 6–dietilamino–5–metil–nicotínico empleando pirrolidina; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,55 min, [M+1]<sup>+</sup> = 207,10; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>–DMSO): δ 1,94–2,00 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 3,79–3,85 (m, 4 H), 7,99 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

**Ácido 6–dietilamino–5–etil–nicotínico**

- 45 a) A una solución de ácido 5,6–dicloronicotínico (10,0 g, 50,0 mmol) en THF (600 mL), se agregan trifenilfosfina (19,67 g, 75,0 mmol) y etanol (5,55 g, 75,0 mmol). La mezcla es enfriada hasta 0 °C antes de agregar DEAD (32,65 g, 75,0 mmol). La mezcla es agitada y entibiada hasta temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 16 horas antes de agregar solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla es extraída de manera repetida con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 7:3) para proveer etil éster de ácido 5,6–dicloronicotínico (11,4 g) como un sólido blanco; LC–MS: t<sub>R</sub> = 0,96 min, [M+1]<sup>+</sup> = 220,02.
- 50 b) Una mezcla de etil éster de ácido 5,6–dicloronicotínico (2,91 g, 15,2 mmol) y dietil–amina (11,1 g, 152 mmol) es agitada en un contenedor sellado a 80 °C durante 72 h. La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada. El residuo es disuelto en DCM (15 mL) y lavado con una solución acuosa 1 N de KHSO<sub>4</sub> (2x50 mL). Los lavados son retro extraídos con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos combinados son secados empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, concentrados y secados para proveer etil éster de ácido 5–cloro–6–dietilamino–nicotínico (3,36 g) como un aceite amarillo; LC–MS: t<sub>R</sub> = 1,08 min, [M+1]<sup>+</sup> = 257,12; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t,
- 55

$J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,39 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 3,62 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,36 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

5 c) A una solución de etil éster de ácido 5-cloro-6-dietilamino-nicotínico (2,96 g, 11,5 mmol) en dioxano (50 mL), Pd(dppf) (470 mg, 0,576 mmol) bajo argón. A esta mezcla se agrega gota a gota dietil zinc (8,53 g, 69,1 mmol, como una solución 1,1 M en tolueno). La mezcla es agitada a 75 °C durante 16 h antes de agregar otra porción de Pd(dppf) 94 mg, 0,115 mmol) y dietil zinc (1,42 g, 11,5 mmol, como una solución 1,1 M en tolueno). Se mantiene la agitación a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se apaga cuidadosamente con agua. La mezcla es filtrada a través de celite y el filtrado es extraído dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando  $MgSO_4$ , filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 9:1) para proveer etil éster de ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico (2,40 g) como un aceite incoloro; LC-MS:  $t_R = 0,78$  min,  $[M+1]^+ = 251,19$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,40 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,65 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,36 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,37 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,99 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 8,76 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

10 d) Una solución de etil éster de ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico (1,78 g, 5,34 mmol) en HCl acuoso al 25% (50 mL) es agitada a 65 °C durante 18 h. El solvente es evaporado y el producto es secado bajo alto vacío para proveer el clorhidrato hidratado del compuesto del título (2,30 g) como un sólido blanco; LC-MS:  $t_R = 0,62$  min,  $[M+1]^+ = 223,15$ .

#### Ácido 5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-nicotínico

20 El compuesto del título se prepara en analogía con ácido 6-dietilamino-5-etil-nicotínico empleando isopropil-metilamina; LC-MS:  $t_R = 0,64$  min,  $[M+1]^+ = 223,14$ .

#### Ácido 5-etil-6-pirrolidin-1-il-nicotínico

El compuesto del título se prepara en analogía con ácido dietilamino-5-etil-nicotínico empleando pirrolidina; LC-MS:  $t_R = 0,59$  min,  $[M+1]^+ = 221,13$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,96-2,04 (m, 4 H), 2,78 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,68-3,76 (m, 4 H), 7,93 (s, 1 H), 8,77 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H).

#### 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

25 El compuesto del título se prepara a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído siguiendo procedimientos de la bibliografía (A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265-13268); LC-MS:  $t_R = 0,90$  min.;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,63 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 2 H).

#### 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

30 El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 2-cloro-6-metil-fenol en analogía con procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); LC-MS:  $t_R = 0,85$  min.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,33 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

#### 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo

35 El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído en analogía con procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); LC-MS:  $t_R = 0,74$  min,  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  3,84 (s, 3 H), 6,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 10,6 (s, 1H).

#### 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo

40 El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído en analogía con procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); LC-MS:  $t_R = 0,82$  min.;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,98 (s, 3 H), 6,36 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

#### 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina

El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905);  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

#### 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina

50 El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 2-etil-6-metil-fenol siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); LC-MS:  $t_R = 0,55$  min.;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  9,25 (s br, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**4,N-dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamida**

El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 2-metil-6-propil-fenol en analogía con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo B. Roth et al. *J. Med. Chem.* 31 (1988) 122-129; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida); LC-MS:  $t_R = 0,54$  min.;  $[M+1]^+ = 209,43$ ;  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,48-1,59 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,56 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

**3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida**

El compuesto del título es preparado a partir del producto comercial 2-cloro-6-metil-fenol en analogía con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo B. Roth et al. *J. Med. Chem.* 31 (1988) 122-129; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida); 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído: LC-MS:  $t_R = 0,49$  min.;  $[M+1]^+ = 201,00$ ;  $^1H$  RMN  $\delta$  2,24 (s, 2 H), 2,35 (s, 4 H), 5,98 (s br, 1 H), 7,59 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H); 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida:  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  2,21 (s, 3 H), 5,72 (s br, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 9,29 (s br, 1 H), 9,48 (s br, 1 H).

**Tert-butil éster de ácido 3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico**

a) A una solución enfriada a hielo de 4-hidroxi-3,5-dimetil-metil éster de ácido benzóico (7,52 g, 41,7 mmol) en DCM (250 mL) y piridina (10 mL), se agrega anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (13,0 g, 45,9 mmol) durante un periodo de 20 min. Al completar la adición, el baño de hielo es retirado, y la reacción es agitada durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla es diluida con DCM (150 mL), lavada con solución acuosa al 10% de ácido cítrico seguido por solución salina, secada empleando  $MgSO_4$ , filtrada y evaporada. El residuo es purificado mediante CC (heptano:EA 9:1) para proveer metil éster de ácido 3,5-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-benzóico (11,8 g) como agujas finas incoloras; LC-MS:  $t_R = 1,08$  min.

b) A una solución agitada del triflato anterior (11,8 g, 37,8 mmol) en DMF seco (155 mL) se agregan secuencialmente  $NEt_3$  (7,6 g, 75,6 mmol), acrilato de tert.-butilo (48,4 g, 378 mmol), DPPP (779 mg, 1,89 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (424 mg, 1,89 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla es agitada a 115 °C durante 18 h antes de agregar otra porción de DPPP (160 mg, 0,39 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (80 mg, 0,36 mmol). Se mantiene la agitación durante 4 h a 115 °C antes de que la mezcla sea enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con éter de dietilo (350 mL) y lavada con HCl acuoso 1 N, seguido por solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . El extracto orgánico es secado empleando  $MgSO_4$ , filtrado y evaporado. El residuo es purificado mediante CC (heptano:EA 4:1) para proveer metil éster de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzóico (11,21 g) como un sólido incoloro; LC-MS:  $t_R = 1,09$  min.

c) A una solución de metil éster de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzóico (11,2 g, 38,6 mmol) en etanol (50 mL) y THF (50 mL), se agrega Pd/C (1,0 g, 10% Pd). La mezcla es agitada durante 16 h a temperatura ambiente bajo 2,5 de  $H_2$ . El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado y secado bajo HV para proveer metil éster de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzóico (10,8 g) como un aceite incoloro; LC-MS:  $t_R = 1,08$  min.

d) A una solución de metil éster de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzóico (10,8 g, 37,0 mmol) en etanol (100 mL) se agrega una solución acuosa 2 M de LiOH (50 mL) a 0 °C. La mezcla turbia es agitada a 0 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla es diluida con solución de ácido cítrico acuoso al 10% y extractada tres veces con éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando  $MgSO_4$ , filtrados y concentrados. El residuo sólido es suspendido en éter de dietilo/heptano, agitado a temperatura ambiente, y filtrado. El procedimiento de la pasta en éter de dietilo/heptano es repetido. El material sólido es recolectado y secado bajo HV para proveer ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzóico (5,09 g) como un polvo cristalino blanco; LC-MS:  $t_R = 0,95$  min,  $[M+1]^+ = 279,14$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,47 (s, 9 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 2,94-3,03 (m, 2 H), 7,75 (s, 2 H).

e) A una suspensión de ácido 4-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzóico (8,00 g, 28,7 mmol) en isopropanol (100 mL), se agrega HOBt (4,27 g, 31,6 mmol) seguido por clorhidrato de EDC (6,34 g, 33,1 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se agrega amoníaco 25% acuoso (16,1 mL). Se mantiene la agitación durante 30 minutos antes de que el isopropanol sea evaporado bajo presión reducida. La solución remanente es diluida con acetato de isopropilo (200 mL), lavada tres veces con aproximadamente solución acuosa al 0,5 N de  $NaHCO_3$  (100 mL) seguido por agua (50 mL), secada empleando  $MgSO_4$ , filtrado, concentrado y secado para proveer 3-(4-carbamoi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico tert-butil éster de ácido (7,5 g) como un sólido blancuzco.

f) A una solución enfriada a hielo de tert-butil éster de ácido 3-(4-carbamoi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (7,00 g, 25,2 mmol) y  $NEt_3$  (7,66 g, 75,7 mmol) en DCM (100 mL), se agrega lentamente anhídrido trifluoroacético (6,06 g, 28,8 mmol) de manera que la temperatura de la reacción se mantenga por debajo de los 15 °C. La solución amarillo claro es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de que sea lavado



dos veces con agua (100 mL) y concentrada. El producto crudo es purificado mediante recristalización a partir de metanol para proveer 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico tert-butil éster de ácido (4,2 g) como un sólido blanco,  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,48 (s, 9 H), 2,33–2,37 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,94–3,01 (m, 2 H), 7,31 (s, 2 H).

- 5 g) Una solución de tert-butil éster de ácido 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (4,1 g, 15,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,65 g, 23,7 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (3,20 g, 31,6 mmol) en metanol (40 mL) se somete a reflujo durante 2 h antes de que el solvente sea retirado *in vacuo*. El residuo es dispuesto en acetato de isopropilo (50 mL) y lavado dos veces con agua. El extracto orgánico es secado empleando  $\text{MgSO}_4$ , filtrado, evaporado y secado tert-butil éster de ácido 3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (4,4 g) como un sólido blanco.

**Tert-butil éster de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico**

El compuesto del título se prepara en analogía con tert-butil éster de ácido 3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,34–2,41 (m, 5 H), 2,70 (q,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 2,94–3,01 (m, 2 H), 4,85 (s br, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H).

15 **rac-4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina**

- a) A una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (5,0 g, 34,0 mmol) en THF (40 mL), se agregan rac-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (4,49 g, 34,0 mmol) seguido por trifetilfosfina (13,4 g, 50,9 mmol). La mezcla es enfriada con un baño de hielo antes de agregar DEAD (8,87 g, 50,9 mmol, 23,4 mL de una solución en tolueno al 40%) gota a gota. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h, el solvente es retirado *in vacuo* y el residuo es purificado mediante CC (heptano:EA 99:1 hasta 92:8) para proveer rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (7,20 g) como un aceite amarillo pálido; LC-MS:  $t_R = 0,99$  min,  $[\text{M}+1]^+$  = no detectado.

- b) A una solución de tert.-butilato de potasio (6,18 g, 55,1 mmol) en metanol (125 mL), se agrega clorhidrato de hidroxilamina (5,74 g, 82,7 mmol). A esta solución, se agrega una solución de rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (7,20 g, 27,6 mmol) en metanol (40 mL). La mezcla es sometida a reflujo durante 72 h antes de que el solvente sea retirado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante HPLC preparativa (XBridge Prep C18, 30x75 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 2–95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de  $\text{NH}_3$  acuoso saturado) para proveer el compuesto del título (4,85 g) como un sólido amarillo pálido; LC-MS:  $t_R = 0,67$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 295,06$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 2,29 (s, 6 H), 3,76–3,81 (m, 1 H), 3,83–3,88 (m, 1 H), 3,93–3,99 (m, 1 H), 4,17–4,23 (m, 1 H), 4,47–4,54 (m, 1 H), 5,02 (s br, 1 H), 7,28 (s, 2H).

**(S)-4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina**

- El compuesto del título se prepara en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina empleando (S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol; LC-MS:  $t_R = 0,67$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 295,01$ .

**(R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metil-benzamidina**

El compuesto del título se obtiene como un aceite incoloro (1,39 g) en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropiliden glicerol; LC-MS:  $t_R = 0,66$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 314,96$ .

40 **(R)-4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina**

El compuesto del título se obtiene como un aceite beige (2,46 g) en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropiliden glicerol; LC-MS:  $t_R = 0,62$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 296,97$ .

**(R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metoxi-benzamidina**

- 45 El compuesto del título se prepara en analogía con rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropiliden glicerol; LC-MS:  $t_R = 0,42$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 331,17$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,30 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87–3,93 (m, 2 H), 4,00–4,12 (m, 2 H), 4,36 (quint,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 5,90 (s, 2 H), 7,32 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,34 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H).

50 **rac-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida**

El compuesto del título se prepara en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; LC-MS:  $t_R = 0,48$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 312,05$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,21 (s, 6

H), 3,14–3,25 (m, 1 H), 3,35–3,46 (m, 1 H), 3,60–3,69 (m, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,85–3,94 (m, 1 H), 5,69 (s br, 2 H), 7,30 (s, 2 H), 7,63 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

**(S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo**

5 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmol) en THF (80 mL), se agregan  $\text{PPh}_3$  (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicidol (2,29 mL, 34,5 mmol). La mezcla es enfriada hasta 0 °C antes de agregar DEAD en tolueno (15,8 mL, 34,5 mmol). La mezcla es agitada durante 18 h mientras se la entibia hasta temperatura ambiente. El solvente es evaporado y el producto crudo es purificado mediante CC (heptano:EA 7:3) para proveer 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo (5,85 g) como un aceite amarillo; LC-MS:  $t_R = 0,96$  min.;  $[\text{M}+42]^+ = 259,08$ .

10 b) El epóxido anterior se disuelve en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (250 mL) y la solución es agitada a 65 °C durante 18 h. El solvente es evaporado para proveer (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo crudo (6,23 g) como un aceite amarillo; LC-MS:  $t_R = 0,66$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 235,11$ .

**N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

15 a) A una solución de (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo (6,23 g, 26,59 mmol), se agregan ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBT (4,31 g, 31,9 mmol), y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 18 h antes de que sea diluida con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y extractada dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando  $\text{MgSO}_4$ , filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante CC con DCM que contiene 8% de metanol para proveer (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida (7,03 g) como un aceite amarillo; LC-MS:  $t_R = 0,74$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 293,10$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,48–3,56 (m, 3 H), 3,70–3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, br, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

25 b) El nitrilo anterior es convertido a la N-hidroxi-benzamida de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905); LC-MS:  $t_R = 0,51$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 326,13$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,17 (t,  $J$  7,4Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (q,  $J$  7,4Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s br, 1 H), 5,58 (s br, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (s br, 1H).

**(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida**

30 El compuesto del título se prepara en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; LC-MS:  $t_R = 0,23$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 312,25$ .

**(S)-N-(3-[2-cloro-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título se obtiene como una cera beige (1,1 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo; LC-MS:  $t_R = 0,48$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 331,94$ .

35 **(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-3-metil-fenoxi]-propil)-acetamida**

El compuesto del título se obtiene como un aceite beige (1,0 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo; LC-MS:  $t_R = 0,35$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 297,99$ .

**(S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-2-metoxi-6-metil-fenoxi]-propil)-acetamida**

40 El compuesto del título se obtiene como un aceite rojizo (1,3 g) en analogía con N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo; LC-MS:  $t_R = 0,49$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 327,98$ .

**Ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzóico**

45 a) A una solución enfriada a hielo de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (150 mL) en agua (250 mL) se agrega 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución es tratada con hielo (150 g) antes de agregar gota a gota una solución de  $\text{NaNO}_2$  (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 mL) y hielo (50 g). La mezcla es agitada a 0 °C durante 1 h. Se agrega  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso al 50% (200 mL) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla es extractada con DCM, los extractos orgánicos son secados empleando  $\text{MgSO}_4$  y evaporados. El producto crudo es purificado mediante CC eluyendo con heptano:EA 9:1 para proveer 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) como un aceite carmesí; LC-MS:  $t_R = 0,89$  min.;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03–6,95 (m, 2H), 6,80 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

50

b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexameten tetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 mL) y agua (14 mL) es calentada hasta 115 °C. El agua es retirada mediante destilación a 117 °C y es recolectada con un aparato de Dean-Stark. Luego el separador de agua es reemplazado por un condensador de flujo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 h. La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con agua (100 mL) y extractada con EA. El extracto orgánico es lavado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, secado empleando MgSO<sub>4</sub> y evaporado. El sólido remanente es disuelto en EA y tratado con heptano para inicial la cristalización. El material sólido es recolectado y secado para proveer 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) como un polvo cristalino incoloro, <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,83 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 5,30 (s br, 1H), 2,69 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol) en MeCN (350 mL), se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58,7 g, 0,425 mol) y bromuro de bencilo (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla es agitada a 60 °C durante 2 h antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con agua y extractada dos veces con EA. Los extractos orgánicos son lavados con agua concentrados para proveer 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído crudo (45 g) como un aceite naranja. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,31–7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

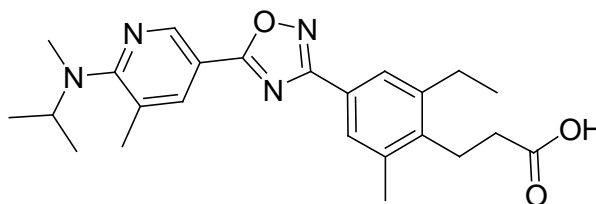
d) A una mezcla de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (132 g, 0,519 mol) y 2-metil-2-butenol (364 g, 5,19 mol) en tert.-butanol (1500 mL), se agrega una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dihidrato (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 mL). A esta mezcla, se agrega NaClO<sub>2</sub> (187,8 g, 2,08 mol) en partes. La temperatura de la mezcla de reacción es mantenida por debajo de 30 °C, y se observa la evolución de gas. Al completar la adición, la mezcla naranja de dos fases es bien agitada durante 3 h antes de que sea diluida con TBME (1500 mL). La fase orgánica es separada y lavada con solución acuosa al 20% de NaHS (1500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica es entonces extractada tres veces con NaOH acuoso 0,5 N (1000 mL), la fase acuosa es acidificada con HCl acuoso al 25% (500 mL) y extractada dos veces con TBME (1000 mL). Estos extractos orgánicos son combinados y evaporados a sequedad para proveer ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzóico; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,34–7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2 H), 12,70 (s, 1 H).

#### Hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzóico

A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzóico (8,3 g, 30,7 mmol) en DCM (300 mL) se agrega DIPEA (10,7 mL) y la mezcla es enfriada hasta 0 °C antes de agregar PyBOP (14,5 g, 33,8 mmol). Después de 10 min, se agrega gota a gota una solución de hidrazina 1 M en THF (100 mL) y la mezcla es entibiada lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción es entonces lavada con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado seguido por solución salina. La fase orgánica es recolectada, secada empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrada y evaporada para proveer el compuesto del título (24 g, 40% de pureza) como una cera amarilla; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,82 min.; [M+H]<sup>+</sup> = 285,10.

#### Ejemplo de Referencia A

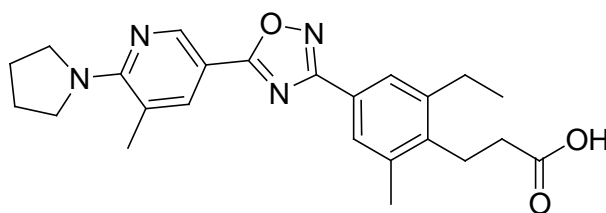
**Ácido 3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico**



tert-butil éster de ácido 3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico se prepara a partir de tert-butil éster de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico y ácido 6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-nicotínico en analogía con el Ejemplo 1 más adelante; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,22 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 479,33. Este derivado tert.butil éster es entonces tratado con HCl acuoso 6 N a 65 °C durante 18 h para proveer el compuesto del título como un sólido blanco; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,02 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 423,27; <sup>1</sup>H RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,17–1,26 (m, 9 H), 2,37–2,43 (m, 8 H), 2,72 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,91–2,99 (m, 2 H), 4,20–4,29 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

#### Ejemplo de Referencia B

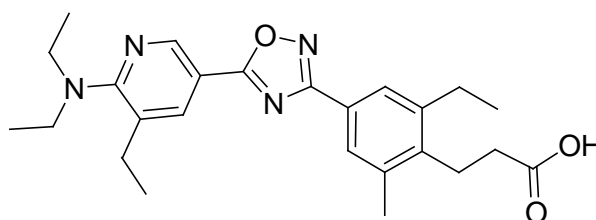
**Ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propiónico**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo de Referencia A comenzando con 5-metil-6-pirrolidin-1-il-nicotínico ácido; LC-MS:  $t_R = 0,86$  min.;  $[M+1]^+ = 421,22$ .

#### Ejemplo de Referencia C

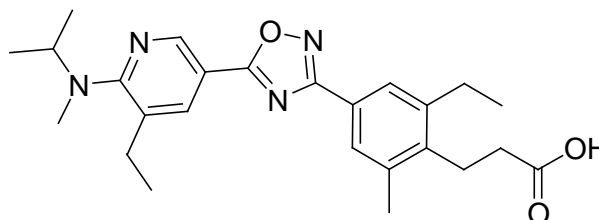
#### 5 Ácido 3-{4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo de Referencia A comenzando con 6-dietilamino-5-etil-nicotínico ácido; LC-MS:  $t_R = 1,06$  min.;  $[M+1]^+ = 437,29$ .

#### Ejemplo de Referencia D

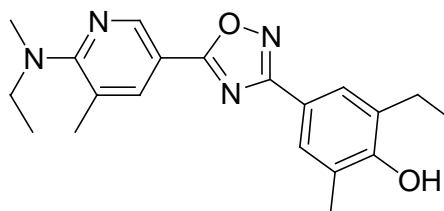
#### 10 Ácido 3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo de Referencia A comenzando con 5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-nicotínico ácido; LC-MS:  $t_R = 1,07$  min.;  $[M+1]^+ = 437,26$ .

#### 15 Ejemplo 1

#### 2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol

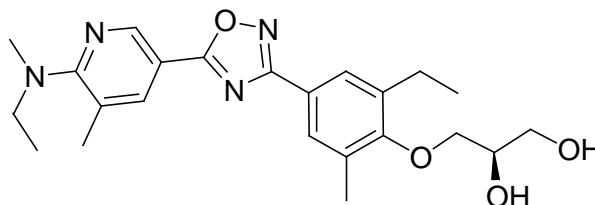


A una solución de ácido 6-(etil-metil-amino)-5-metil-nicotínico (762 mg, 3,30 mmol) y  $NEt_3$  (1,17 g, 11,6 mmol) en DMF (50 mL), se agrega TBTU (706 mg, 3,63 mmol) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 5 min antes de agregar una solución de 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (642 mg, 3,30 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 h antes de agregar otra porción de TBTU (71 mg, 0,36 mmol) y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (64 mg, 0,33 mmol). Se mantiene la agitación durante 2 h. La mezcla es diluida con EA (200 mL) y lavada con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (2x50 mL) seguida por solución salina (50 mL): El extracto orgánico es secado empleando  $Na_2SO_4$ , filtrado y concentrado para proveer el intermediario éster de hidroxiamidina crudo; LC-MS:  $t_R = 0,76$  min.;  $[M+1]^+ = 371,11$ . Este material es disuelto en dioxano (50 mL) y la solución resultante es agitada a  $95^\circ C$  durante 72 h. El solvente es entonces retirado *in vacuo* y el producto crudo es purificado mediante MPLC preparativa en sílica gel eluyendo con un gradiente de EA en

heptano para proveer el compuesto del título (868 mg) como un sólido beige; LC-MS:  $t_R = 0,99$  min.;  $[M+1]^+ = 353,13$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,33 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,73 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,44 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 4,96 (s, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).

### Ejemplo 2

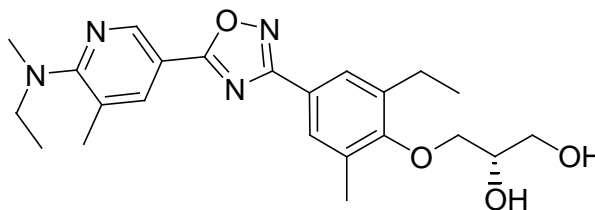
#### 5 (R)-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol



10 A una solución de 2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol (150 mg, 0,426 mmol) en isopropanol (5 mL) y solución acuosa 3 N de NaOH (1 mL), se agrega (R)-3-cloro-1,2-propanediol (940 mg, 8,5 mmol). La mezcla es agitada a 60 °C durante 16 h antes de agregar otra porción de solución acuosa 3 N de NaOH (1 mL), (R)-3-cloro-1,2-propanediol (940 mg, 8,5 mmol). Se mantiene la agitación a 60 °C durante 48 h. Se agrega otra porción de solución acuosa 3 N de NaOH (1 mL), (R)-3-cloro-1,2-propanediol (940 mg, 8,5 mmol) y la mezcla es agitada a 60 °C durante 3 días adicionales. La mezcla es diluida con EA (100 mL) y lavada con solución acuosa 1 N de NaOH (20 mL) seguida por solución salina (20 mL). El extracto orgánico es secado empleando  $MgSO_4$ , filtrados y concentrados. El producto crudo es purificado mediante MPLC preparativa en sílica gel eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proveer el compuesto del título (80 mg) como un sólido blanco; LC-MS:  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+1]^+ = 427,16$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,34 (s br, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 2,75 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,92 (s br, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,79-4,02 (m, 4 H), 4,11-4,21 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

### 20 Ejemplo 3

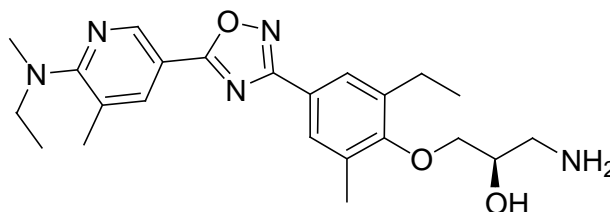
#### (S)-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol



25 El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 2 empleando (S)-3-cloro-1,2-propanediol; LC-MS:  $t_R = 0,89$  min.;  $[M+1]^+ = 427,15$ .

### Ejemplo 4

#### (R)-1-amino-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-2-ol



30 a) A una solución de 2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol (150 mg, 0,426 mmol) en isopropanol (20 mL) y solución acuosa 3 N de NaOH (5 mL), se agrega (S)-epiclorohidrina (525 mg, 5,68 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 h antes de agregar otra porción de (S)-epiclorohidrina (525 mg, 5,68 mmol) y se mantiene la agitación durante 24 h. La mezcla es diluida con EA (200 mL) y lavada con solución acuosa 1 N de NaOH (2x25 mL) y solución salina. El extracto orgánico es secado empleando  $MgSO_4$ , filtrado y concentrado para proveer etil-{5-[3-(3-etil-5-metil-

35

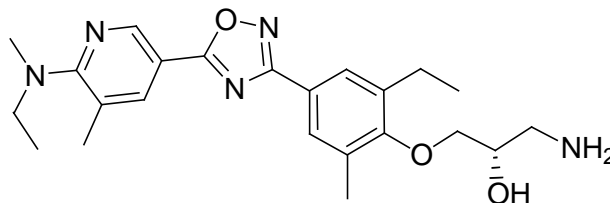
4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-metil-piridin-2-il]-metil-amina cruda (271 mg); LC-MS:  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+1]^+ = 409,15$ .

b) El epóxido anterior (271 mg, 0,56 mmol) es disuelto en  $NH_3$  7 N en metanol (6 mL) y la solución resultante es agitada en un contenedor sellado a 60 °C durante 6 h. La mezcla es concentrada para proveer el compuesto del título como un aceite amarillo; LC-MS:  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+1]^+ = 426,12$ .

5

### Ejemplo 5

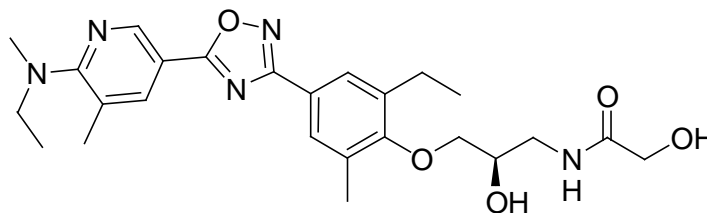
**(S)-1-amino-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-2-ol**



10 El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 4 empleando (R)-epiclorohidrina; LC-MS:  $t_R = 0,77$  min.;  $[M+1]^+ = 426,16$ .

### Ejemplo 6

**N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida**



15

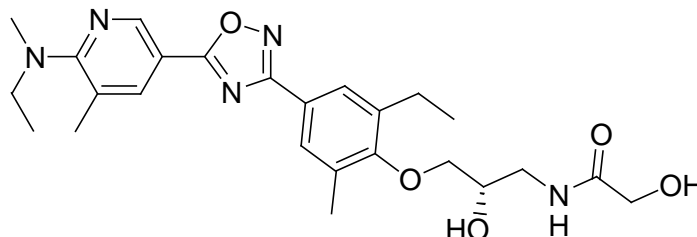
Una solución de (R)-1-amino-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-2-ol (238 mg, 0,560 mmol), ácido glicólico (51 mg, 0,672 mmol), DIPEA (290 mg, 2,24 mmol) y HOBT (95 mg, 0,70 mmol) en THF (20 mL) es agitada a temperatura ambiente durante 15 min antes de agregar EDC HCl (134 mg, 0,70 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 h antes de ser diluida con EA 8100 mL) y lavada con solución acuosa 1 N de NaOH (3x25 mL) y solución salina (25 mL). El extracto orgánico es secado empleando  $Na_2SO_4$ , filtrado y concentrado. El producto crudo es purificado mediante HPLC preparativa en sílica gel eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proveer el compuesto del título (34 mg) como una resina incolora; LC-MS:  $t_R = 0,85$  min.;  $[M+1]^+ = 484,31$ ;  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,80 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,44-3,52 (m, 3 H), 3,66 (dd,  $J = 13,0$ , 4,3 Hz, 1 H), 3,85-3,91 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,12-4,18 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H).

20

25

### Ejemplo 7

**N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida**

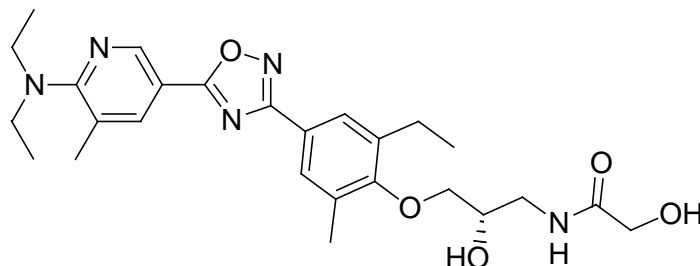


30

El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 6 a partir del Ejemplo 5; LC-MS:  $t_R = 0,85$  min.;  $[M+1]^+ = 484,30$ .

**Ejemplo 8**

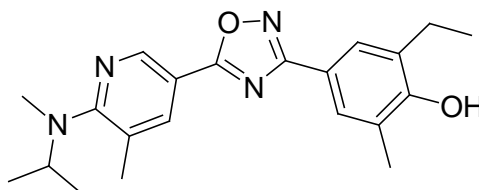
**N-((S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**



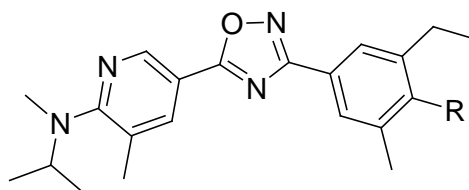
5 A una solución de ácido 6-dietilamino-5-metil-nicotínico (88 mg, 0,36 mmol) y HOBT (53 mg, 0,396 mmol) en THF (5 mL), se agrega EDC HCl (76 mg, 0,396 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 5 min antes de agregar N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida 129 mg, 0,396 mmol). La reacción es agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla es diluida con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y extractada dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrados y evaporados para proveer el intermediario éster de hidroxiamidina crudo; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,71 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 516,33. Este intermediario es disuelto en dioxano (10 mL) y la mezcla es agitada a 80 °C durante 16 h. El solvente es evaporado y el producto crudo es purificado en TLC preparativa empleando DCM que contiene 10% de metanol para proveer el compuesto del título (38 mg) como una resina incolora; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,88 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 498,27;

**Ejemplo 9**

15 **2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 1 a partir de ácido 6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-nicotínico; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,03 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 367,23; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 4,13-4,21 (m, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 7,83 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplos 10 a 15**

Los siguientes Ejemplos son preparados a partir del Ejemplo 9 en analogía con Ejemplos previos.

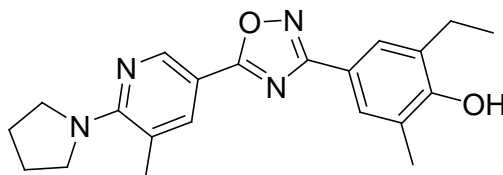
Ejemplo	Preparado en analogía con Ejemplo	R	LC-MS	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
10	2		0,92	441,26
11	2		0,92	441,26
12	4		0,78	440,29
13	4		0,78	440,28
14	6		0,88	498,28
15	6		0,88	498,30

**Ejemplo 15**

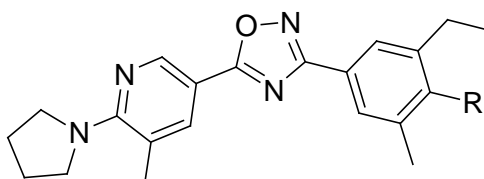
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,39 (s, 6 H), 2,57 (s br, 1 H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,33 (s br, 1 H), 3,48–3,57 (m, 1 H), 3,77–3,86 (m, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 4,14–4,25 (m, 4 H), 6,99 (t br, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 16**

**2-etil-6-metil-4-[5-(5-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol**

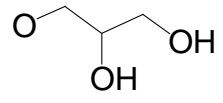
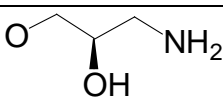
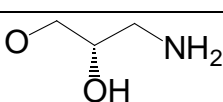
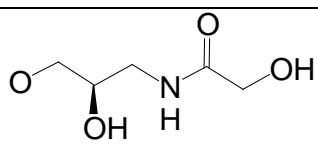
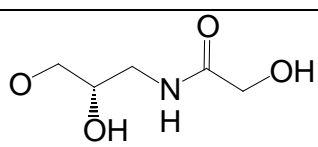


El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 1 a partir de ácido 5-metil-6-pirrolidin-1-il-nicotínico; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,87 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 365,22.

**Ejemplos 17 a 21**

Los siguientes Ejemplos son preparados a partir del Ejemplo 16 en analogía con Ejemplos previos.



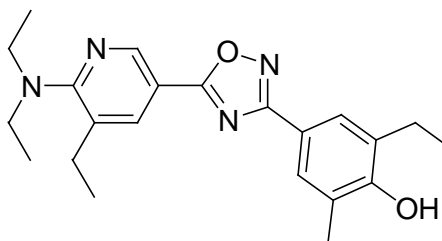
Ejemplo	Preparado en analogía con Ejemplo	R	LC-MS	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
17	2			
18	4		0,70	438,24
19	4		0,70	438,24
20	6		0,76	496,30
21	6		0,76	496,29

**Ejemplo 21**

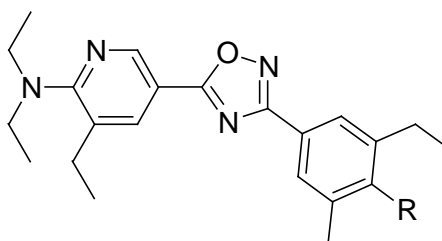
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,97–2,03 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,41 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 3,48–3,56 (m, 1 H), 3,71–3,77 (m, 4 H), 3,77–3,92 (m, 3 H), 4,17–4,24 (m, 3 H), 7,02 (t br, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

**Ejemplo 22**

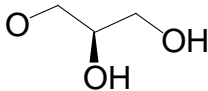
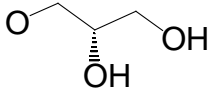
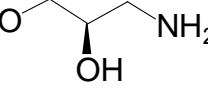
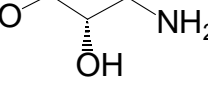
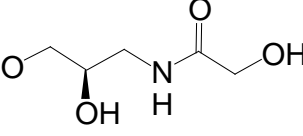
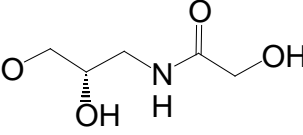
4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 1 a partir de 6-dietilamino-5-etil-nicotínico ácido; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,07 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 381,29.

**Ejemplos 23 a 28**

Los siguientes Ejemplos son preparados a partir del Ejemplo 22 en analogía con Ejemplos previos.

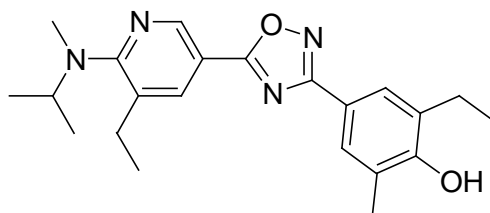
Ejemplo	Preparado en analogía con Ejemplo	R	LC-MS	
			$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
23	2		0,97	455,30
24	2		0,98	455,30
25	4		0,82	454,29
26	4		0,82	454,31
27	6		0,93	512,37
28	6		0,92	512,37

**Ejemplo 28**

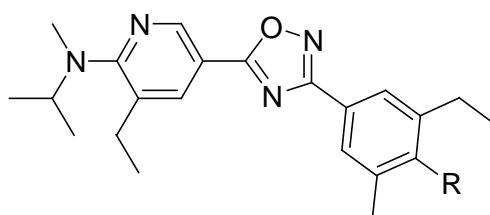
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,29–1,37 (m, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 2,51 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 2,68–2,79 (m, 4 H), 3,32 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 3,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,49–3,57 (m, 1 H), 3,77–3,87 (m, 2 H), 3,88–3,93 (m, 1 H), 4,19–4,24 (m, 3 H), 6,97 (t br,  $J = 6,5$  Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,14 (s br, 1 H), 8,92 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 29**

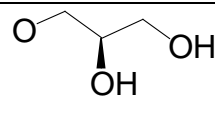
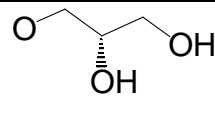
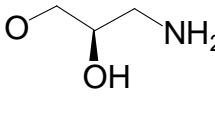
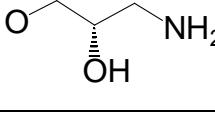
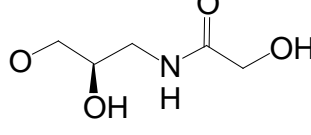
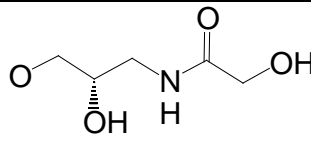
**2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 1 a partir de ácido 5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-nicotínico; LC-MS:  $t_R = 1,08$  min.;  $[M+1]^+ = 381,28$ .

**Ejemplos 30 a 35**

Los siguientes Ejemplos son preparados a partir del Ejemplo 29 en analogía con Ejemplos previos.

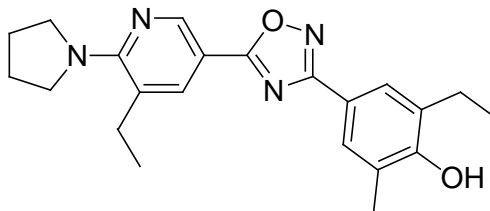
Ejemplo	Preparado en analogía con Ejemplo	R	LC-MS t <sub>R</sub> (min) [M+H] <sup>+</sup>	
30	2		0,98	455,30
31	2		0,98	455,30
32	4			
33	4		0,82	454,32
34	6		0,93	512,38
35	6		0,94	512,38

### Ejemplo 31

5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 6 H), 2,05 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,70–2,81 (m, 5 H), 2,89 (s, 3 H), 3,82–3,92 (m, 2 H), 3,94–3,98 (m, 2 H), 4,09–4,20 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

### Ejemplo 36

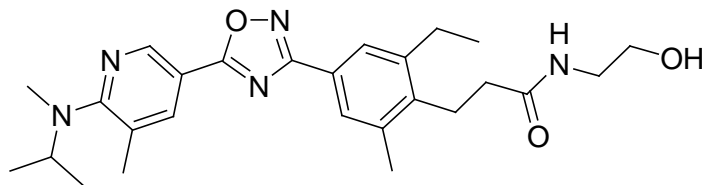
2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol



10 El compuesto del título (791 mg) es obtenido como un sólido blancuzco en analogía con Ejemplo 1 a partir de ácido 5-etil-6-pirrolidin-1-il-nicotínico (1,80 g, 8,17 mmol) y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (1,59 g, 8,17 mmol); LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,91 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 379,29; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,98–2,05 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,82 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,67–3,73 (m, 4 H), 4,96 (s, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

**Ejemplo 37**

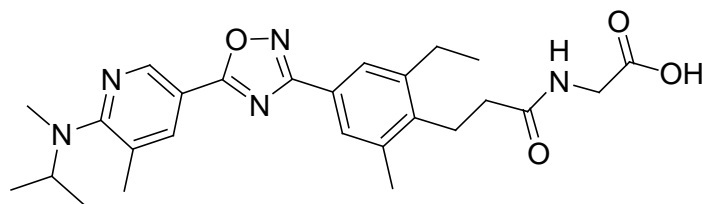
**3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida**



A una solución de 3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico ácido (73 mg, 0,172 mmol) y DIPEA (67 mg, 0,515 mmol) en DMF (5 mL), se agrega PyBOP (117 mg, 0,189 mmol). La mezcla es agitada durante 15 min a temperatura ambiente antes de agregar etanolamina (42 mg, 0,682 mmol) y se mantiene la agitación durante 15 h a temperatura ambiente. La reacción es apagada mediante la adición de agua y de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla es extractada dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados. El sólido obtenido es lavado con éter, luego purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título (14 mg) como un sólido blanco; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,92 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 466,26; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,40-2,45 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 3,46 (q, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,73-3,78 (m, 2 H), 4,15-4,23 (m, 1 H), 5,82 (t br, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,91 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 38**

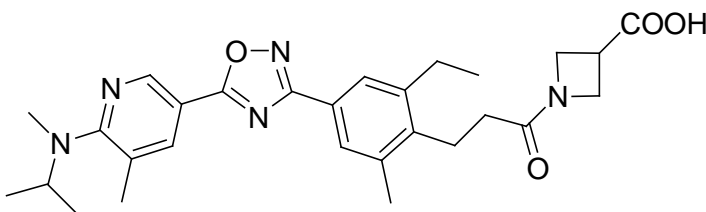
**ácido [3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-acético**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 37 mediante el acoplamiento de glicina a ácido 3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,93 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 480,29; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,43-2,50 (m, 5 H), 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,07-3,14 (m, 2 H), 4,11-4,20 (m, 3 H), 6,04 (t br, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

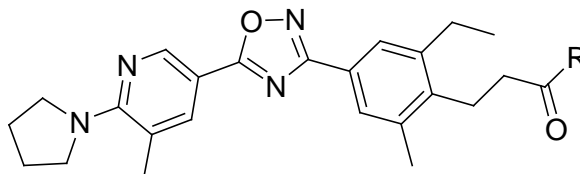
**Ejemplo 39**

**ácido 1-[3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionil]-azetidín-3-carboxílico**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 37 mediante el acoplamiento de ácido azetidín-3-carboxílico a ácido 3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico; LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,94 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 506,31; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,27-2,34 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,77 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,05-3,12 (m, 2 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 4,01-4,07 (m, 1 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 4,20-4,27 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

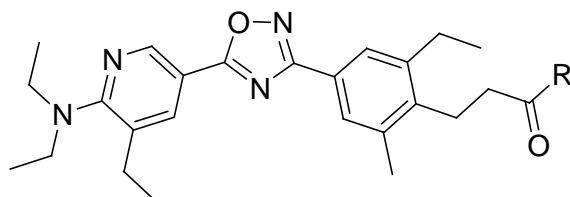
## Ejemplos 40 a 42



Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con Ejemplos previos a partir del Ejemplo de Referencia B.

Ejemplo	R	En analogía con Ejemplo	LC-MS	
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$
40		37	0,79	464,27
41		38	0,80	478,30
42		39	0,78	504,36

## Ejemplos 43 a 45



5

Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con Ejemplos previos a partir del Ejemplo de Referencia C.

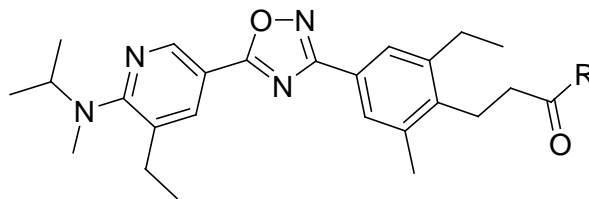
Ejemplo	R	En analogía con Ejemplo	LC-MS	
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$
43		37	0,97	480,34
44		38	0,97	494,33
45		39	0,98	520,37

## Ejemplo 44

$^1H$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,33 (q,  $J = 7,5$  Hz, 6 H), 2,45 (s, 3 H), 2,46–2,50 (m, 2 H), 2,69–2,81 (m, 4 H), 3,08–3,14 (m, 2 H), 3,44 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,14–4,18 (m, 2 H), 6,03 (t br,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,16 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 8,94 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1 H).

10

## Ejemplos 46 a 48



Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con Ejemplos previos a partir del Ejemplo de Referencia D.

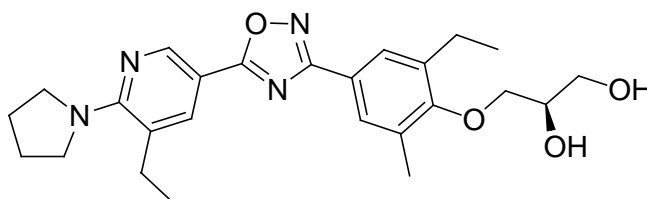
Ejemplo	R	En analogía con Ejemplo	LC-MS	
			$t_R$ [min]	$[M+H]^+$
46		37	0,98	480,34
47		38	0,98	494,34
48		39	0,99	520,38

## Ejemplo 46

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,29–1,36 (m, 6 H), 2,39–2,45 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,73 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,78 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 3,08–3,15 (m, 2 H), 3,46 (q,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,72–3,79 (m, 2 H), 4,13 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 5,83 (t br,  $J = 4,5$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,15 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,91 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 49

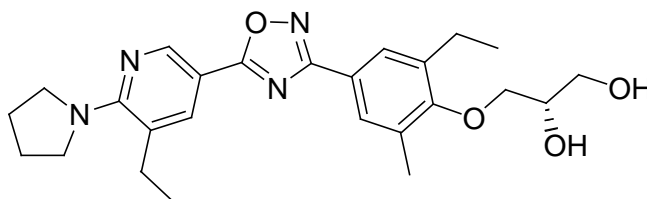
- 10 (R)-3-(2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol



El compuesto del título (97 mg) se obtiene como un aceite incoloro a partir del Ejemplo 36 (129 mg, 0,341 mmol) siguiendo el procedimiento presentado para el Ejemplo 2; LC-MS:  $t_R = 0,81$  min.;  $[M+1]^+ = 453,09$ .

- 15 Ejemplo 50

(S)-3-(2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol

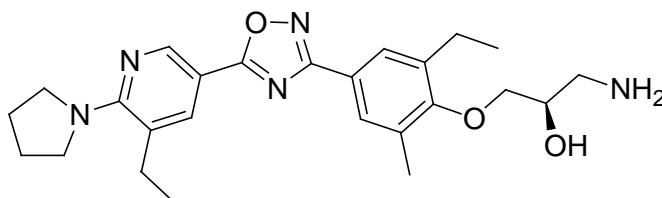


- 20 El compuesto del título (117 mg) se obtiene como un aceite incoloro a partir del Ejemplo 36 (132 mg, 0,348 mmol) siguiendo el procedimiento presentado para el Ejemplo 3; LC-MS:  $t_R = 0,81$  min.;  $[M+1]^+ = 453,10$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  1,27 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,98–2,04 (m, 4 H), 2,13 (s br, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,72–2,87 (m, 5 H), 3,67–3,73 (m, 4 H), 3,83–3,99 (m, 4 H), 4,14–4,21 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,85 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 51

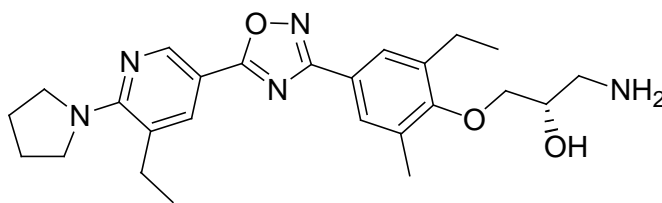
- 5 **(R)-1-amino-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol**



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 4 a partir del Ejemplo 36; LC-MS:  $t_R = 0,72$  min.;  $[M+1]^+ = 452,11$ .

#### 10 Ejemplo 52

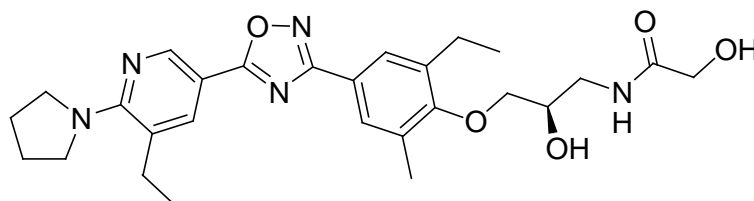
- (S)-1-amino-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol**



- 15 El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 5 a partir del Ejemplo 36; LC-MS:  $t_R = 0,72$  min.;  $[M+1]^+ = 452,13$ .

#### Ejemplo 53

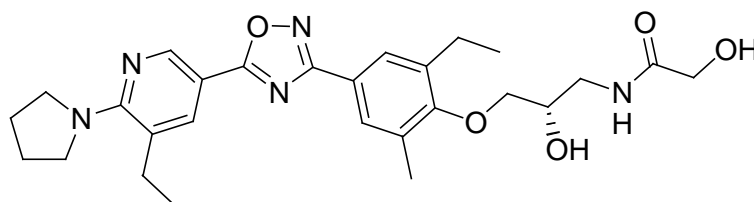
- N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**



- 20 El compuesto del título (110 mg) se obtiene como un sólido blanco en analogía con Ejemplo 6 a partir del Ejemplo 52 (123 mg, 272  $\mu\text{mol}$ ); LC-MS:  $t_R = 0,78$  min.;  $[M+1]^+ = 510,15$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,97–2,05 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,74 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,82 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,93 (t br,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 3,46–3,55 (m, 2 H), 3,67–3,73 (m, 4 H), 3,77–3,86 (m, 2 H), 3,89 (dd,  $J = 9,8, 4,8$  Hz, 1 H), 4,17–4,23 (m, 3 H), 7,06 (t br,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 8,84 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

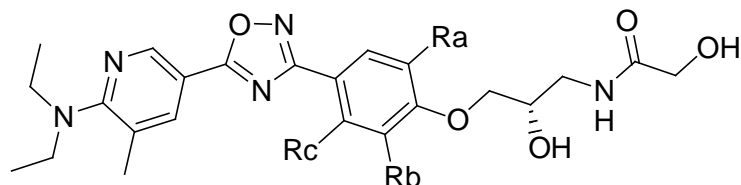
#### 25 Ejemplo 54

- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**



El compuesto del título (110 mg) se obtiene como un sólido blanco en analogía con Ejemplo 6 a partir del Ejemplo 53 (138 mg, 306  $\mu$ mol); LC-MS:  $t_R = 0,78$  min.;  $[M+1]^+ = 510,15$ .

### Ejemplos 55 a 58



- 5 Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con el Ejemplo 8 a partir de ácido 6-dietilamino-5-metilnicotínico y la N-hidroxi-benzamidina apropiada.

Ejemplo	Ra	Rb	Rc	LC-MS**	
				$t_R$ [min]	$[M+H]^+$
55	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0,63	484,33
56	CH <sub>3</sub>	Cl	H	0,66	504,17
57	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	0,62	500,25
58	H	H	CH <sub>3</sub>	0,60	470,29

### Ejemplo 55

- 10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,37 (s, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,83 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 3,43–3,56 (m, 6 H), 3,76–3,86 (m, 2 H), 3,90 (dd,  $J = 9,5, 4,5$  Hz, 1 H), 4,16–4,24 (m, 3 H), 7,05 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,05 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 56

- 15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,94 (s br, 1 H), 3,48 (q,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 3,53–3,65 (m, 2 H), 3,81 (ddd,  $J = 14,1, 6,5, 3,5$  Hz, 1 H), 3,99 (dd,  $J = 9,3, 6,0$  Hz, 1 H), 4,05 (dd,  $J = 9,5, 4,8$  Hz, 1 H), 4,18–4,26 (m, 3 H), 7,10 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,91 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,87 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

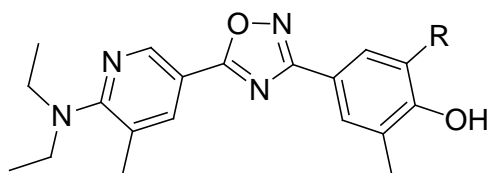
### Ejemplo 57

- 20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,93 (t br,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 3,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,75 (ddd,  $J = 13,8, 6,5, 3,3$  Hz, 1 H), 3,89–3,97 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,07–4,14 (m, 2 H), 4,18 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2 H), 7,04 (t br,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 58

- 25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 3,17 (s br, 1 H), 3,47 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 3,49–3,56 (m, 1 H), 3,69–3,78 (m, 1 H), 3,99–4,07 (m, 2 H), 4,15–4,22 (m, 3 H), 6,84–6,89 (m, 2 H), 7,10 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 8,00–8,07 (m, 2 H), 8,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

### Ejemplos 59 a 60



Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con el Ejemplo 8 a partir de ácido 6-dietilamino-5-metilnicotínico y la 4,N-dihidroxi-benzamidina apropiada.



Ejemplo	R	LC-MS	
		$t_R$ [min] [M+H] <sup>+</sup>	
59	Cl	0,78	373,24
60	n-propil	0,80	381,22

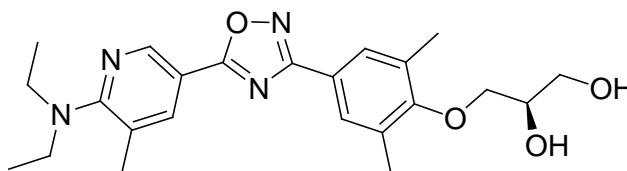
**Ejemplo 60**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,68–1,79 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,47 (q, J = 6,8 Hz, 4 H), 4,99 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

5

**Ejemplo 61**

(R)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol

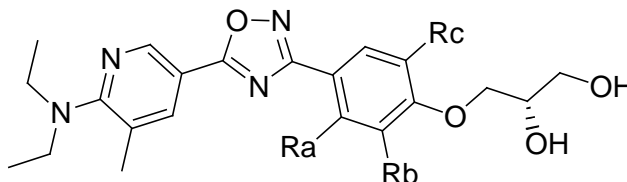


10 a) A una solución de clorhidrato de ácido 6-dietilamino-5-metil-nicotínico ácido (120 mg, 490 μmol) en DMF, se agrega DIPEA (190 mg, 1,47 mmol) seguido por TBTU (165 mg, 515 μmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 min antes de agregar (S)-4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (152 mg, 515 μmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de que sea diluida con EA, lavada con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, secada empleando MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. El residuo es disuelto en dioxano (5 mL) y la solución resultante es agitada a 80 °C durante 16 h. El solvente es evaporado y el producto crudo es purificado mediante HPLC preparativa para proveer (S)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-metil-piridin-2-il)-dietil-amina (90 mg) como un aceite incoloro; LC-MS:  $t_R$  = 0,88 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 467,27.

15

20 b) El acetal anterior (90 mg, 193 μmol) es disuelto en HCl acuoso al 25% HCl (3 mL) y dioxano (3 mL) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla es concentrada y el producto crudo es purificado en TLC preparativa empleando DCM:metanol 92:8 para proveer el compuesto del título (R) como un sólido blanco; LC-MS:  $t_R$  = 0,66 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 427,26, <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,13 (s br, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,39 (s, 6 H), 2,78 (d br, J = 3,5 Hz, 1 H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,82–3,97 (m, 4 H), 4,13–4,20 (m, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

20

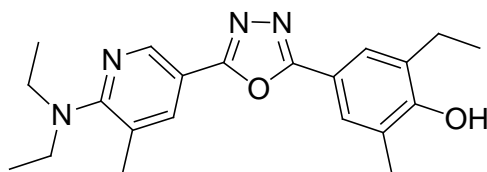
**Ejemplos 62 a 64**

Los siguientes Ejemplos son preparados en analogía con el Ejemplo 61 empleando las hidroxi-benzamidas apropiadas.

Ejemplo	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	LC-MS**	
				$t_R$ [min] [M+H] <sup>+</sup>	
62	OCH <sub>3</sub>	H	H	0,55	429,19
63	H	CH <sub>3</sub>	Cl	0,70	447,14
64	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	0,69	463,16

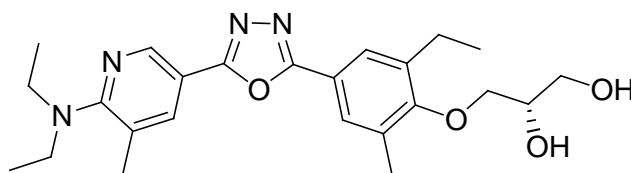
**Ejemplo 63**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,11 (t br,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,86 (d br,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 3,49 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 3,83–3,95 (m, 2 H), 4,08–4,14 (m, 2 H), 4,15–4,22 (m, 1 H), 7,93 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,89 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

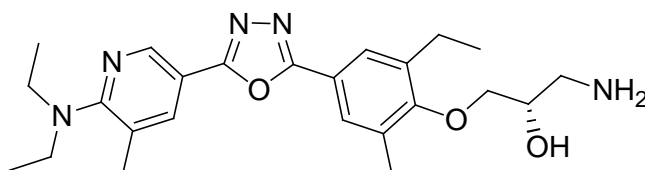
5 **Ejemplo 65****4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol**

10 a) A una solución de 6-dietilamino-5-metil-nicotínico ácido (420 mg, 1,72 mmol) y DIPEA (665 mg, 5,15 mmol, 881  $\mu\text{L}$ ) en DMF (12 mL) se agrega PyBOP (999 mg, 1,92 mmol) a 0 °C. La mezcla es agitada a 0 °C durante 15 min antes de agregar hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzóico (1040 mg, 1,92 mmol). Se mantiene la agitación a 0 °C durante 4 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción es apagada con agua (2 mL) y extractada con éter de dietilo. El extracto orgánico es lavado con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secado empleando  $\text{MgSO}_4$ , filtrado, y concentrado. El material es disuelto en DCM (60 mL) y se agregan piridina (678 mg, 8,58 mmol) seguido por anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (726 mg, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla es agitada y entibiada hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla es lavada con HCl acuoso 1 N y agua, secada empleando  $\text{MgSO}_4$ , filtrada y concentrada. El producto crudo es purificado mediante CC eluyendo con heptano:EA 9:1 para proveer {5-[5-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metil-piridin-2-il]-dielil-amina (217 mg) como un aceite incoloro; LC-MS:  $t_R = 0,87$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 457,23$ .

15 20 b) A una solución del éter de bencilo anterior (217 mg, 475  $\mu\text{mol}$ ) en THF (5 mL) y etanol (5 mL), se agrega cuidadosamente Pd/C (50 mg, 10% de Pd). La pasta es agitada a temperatura ambiente durante 15 h bajo 5 bar de  $\text{H}_2$ . El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado y secado para proveer el compuesto del título (160 mg) como un sólido blanco; LC-MS:  $t_R = 0,67$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 367,24$ .

25 **Ejemplo 66****(S)-3-[4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propan-1,2-diol**

30 El compuesto del título (51 mg) es preparado en analogía con Ejemplo 3 a partir del Ejemplo 65 (50 mg, 136  $\mu\text{mol}$ ); LC-MS<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,60$  min.;  $[\text{M}+1]^+ = 441,20$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,17 (t br,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,77 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,44 (q,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 3,58–3,76 (m, 2 H), 3,82–3,98 (m, 2 H), 4,15–4,21 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,05 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,82 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

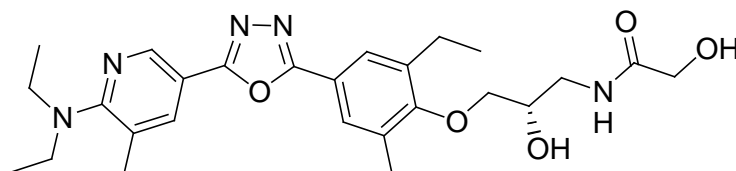
**Ejemplo 67**35 **1-amino-3-[4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol**

El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 5 a partir del Ejemplo 65; LC-MS<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,51 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 440,27; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,95 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,43 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,87–3,90 (m, 2 H), 4,01–4,06 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

5

**Ejemplo 68**

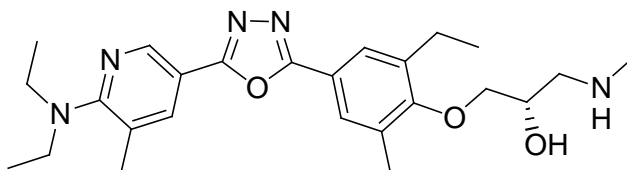
**N-((2S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**



10 El compuesto del título (16 mg) es preparado en analogía con Ejemplo 7 a partir del Ejemplo 67 (15 mg, 33 μmol); LC-MS<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,57 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 497,88; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,39 (s, 6 H), 2,71 (s br, 1 H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,41–3,49 (m, 5 H), 3,49–3,57 (m, 1 H), 3,78–3,88 (m, 2 H), 3,91 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1 H), 4,19–4,26 (m, 3 H), 7,04 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 69**

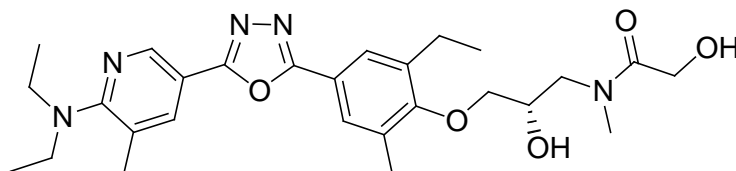
**(S)-1-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-3-metilamino-propan-2-ol**



20 El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 5 a partir del Ejemplo 65 empleando metilamina en la etapa de apertura de epóxido (etapa b); LC-MS<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,52 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 454,39; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,08 (s br, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,81–2,91 (m, 2 H), 3,43 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,89 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,11–4,17 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

**Ejemplo 70**

25 **N-((2S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-N-metil-acetamida**



30 El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 7 a partir del Ejemplo 69; LC-MS<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,61 min.; [M+1]<sup>+</sup> = 512,31; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,22 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 3,44 (q, J = 6,8 Hz, 4 H), 3,51 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 3,74–3,78 (m, 2 H), 3,80–3,88 (m, 1 H), 3,91 (dd, J = 9,5, 4,5 Hz, 1 H), 4,24–4,27 (m, 2 H), 4,29–4,37 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 71: ensayo GTPγS para determinar valores EC<sub>50</sub>:**

35 Se llevan a cabo ensayos de unión GTPγS en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μl, empleando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones de ensayo son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), 1 μM de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM de <sup>35</sup>S-GTPγS (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de

5 ensayo se disuelven y se diluyen en 100% de DMSO y se pre-incuban a temperatura ambiente durante 30 min. en 150  $\mu$ l del tampón de ensayo anterior, en ausencia de  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S. Después de la adición de 50  $\mu$ l de  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S, el ensayo es incubado durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo se termina mediante la transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) empleando un cosechador de células de Packard Biosciences, y las placas son lavadas con 10 mM de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (70%/30%) frío a hielo, son secadas, selladas en la parte inferior y, después de la adición de 25  $\mu$ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden número 6013621), selladas en la parte superior. Se mide el  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S unido a la membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

10  $\text{EC}_{50}$  es la concentración de agonista que induce un 50% de la unión específica  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S máxima. La unión específica se determina mediante la resta de la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa Multiscreen en presencia de 10  $\mu\text{M}$  de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

15 Los valores  $\text{EC}_{50}$  de los compuestos de los Ejemplos 4, 5, 9 y 36 no son medidos. Los valores  $\text{EC}_{50}$  de los compuestos de los ejemplos 18 y 19 han sido medidos como mayores que 10  $\mu\text{M}$ . Los valores  $\text{EC}_{50}$  de todos los demás compuestos ejemplo se encuentran en el rango desde 0,2 nM hasta 6750 nM con un promedio de 571 nM. Las actividades agonísticas, determinadas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, de algunos compuestos de la presente invención se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	$\text{EC}_{50}$ [nM]
6	3
15	20
24	12
27	8
28	2
31	17
34	3
44	4
46	5
54	5
55	0,9
56	1,3
58	14
63	5,2
64	8,9
68	21,2

**Ejemplo 72: evaluación de la eficacia *in vivo*:**

20 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúa mediante la medición de los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) en ratas Wistar macho normotensas. Los animales son alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad, y tienen libre acceso a comida normal para ratas y a agua bebestible. Se recolecta sangre antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. Se somete la sangre entera a hematología empleando un sistema de hematología Advia  
25 (Bayer Diagnostics, Zurich, Suiza).

Todos los datos son presentados como promedios  $\pm$  SEM. Los análisis estadísticos se llevan a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA) empleando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student–Newman–Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechaza cuando  $p < 0,05$ .

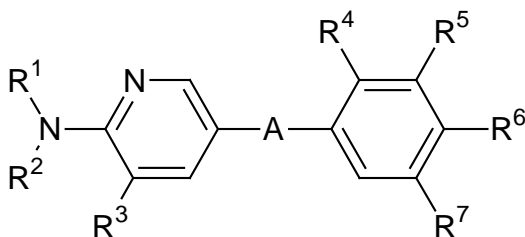
5 Como un ejemplo, la Tabla 2 presenta el efecto en los conteos de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de los compuestos de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratado sólo con vehículo.

**Tabla 2:**

<b>Compuesto de Ejemplo</b>	<b>Conteo de linfocitos</b>
8	–66 %
27	–55 %
28	–56 %
54	–57%

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

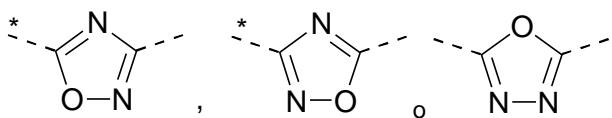


Fórmula (I)

5

en el que

**A** representa



en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I);

10

**R<sup>1</sup>** representa C<sub>1-4</sub>-alquilo;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o C<sub>1-3</sub>-alquilo;

o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, en conjunto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidina, o un anillo pirrolidina;

**R<sup>3</sup>** representa C<sub>1-3</sub>-alquilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, metoxilo, o metilo;

15

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno, C<sub>1-3</sub>-alquilo, o metoxilo;

**R<sup>6</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxilo, hidroxi-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidroxi-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo;

20

**R<sup>61</sup>** representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-aminoetilo, 2-(C<sub>1-4</sub>-alquilamino)etilo, 2-(di-(C<sub>1-4</sub>-alquil)amino)etilo, carboximetilo, (C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(C<sub>1-4</sub>-alquilcarboxi)etilo;

25

**R<sup>62</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>63</sup>** representa hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;

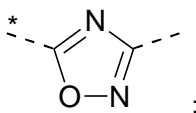
*n* representa el entero 1, ó 2; y

**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, metilo, o cloro;

30

o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **A** representa



- o una sal de tal compuesto.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que **R<sup>1</sup>** representa C<sub>1-3</sub>-alquilo;  
o una sal de tal compuesto.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R<sup>4</sup>** representa hidrógeno;
- 5 o una sal de tal compuesto.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, **R<sup>5</sup>** representa etilo, y **R<sup>7</sup>** representa metilo;  
o una sal de tal compuesto.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R<sup>6</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidrox-C<sub>2-4</sub>-alcoxilo, di-(hidrox-C<sub>1-2</sub>-alquil)-C<sub>1-2</sub>-alcoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 2-[(ácido azetid-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>, 3-[(ácido azetid-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo;  
o una sal de tal compuesto.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>6</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 2,3-dihidroxi-propoxilo, o -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>;  
o una sal de tal compuesto.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R<sup>61</sup>** representa 2-hidroxi-etilo, o carboximetilo; **R<sup>62</sup>** representa hidrógeno; y **R<sup>63</sup>** representa hidroximetilo;  
o una sal de tal compuesto.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que **R<sup>6</sup>** representa -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>63</sup>;  
o una sal de tal compuesto.
10. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[6-(etil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[6-(isopropil-metil-amino)-5-metil-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- N-[(R)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

ácido (3-{4-[5-(6-dietilamino-5-etil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;

3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida; y

5 ácido [3-(2-etil-4-{5-[5-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-propionilamino]-acético;

o una sal de tal compuesto.

11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

10 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-etil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

15 N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

N-((S)-3-{4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

20 (S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol; y

(S)-3-{2-cloro-4-[5-(6-dietilamino-5-metil-piridin-3-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-1,2-diol;

o una sal de tal compuesto.

25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como medicamento.

30 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un sistema inmune activado.

35 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en el rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades implante-*versus*-huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.

40 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno listado en la reivindicación 15.