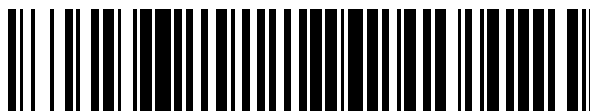


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 533**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2007 E 07826287 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2069336**

54 Título: **Derivados de piridin 4-ilo como agentes inmunomoduladores**

30 Prioridad:

07.09.2006 WO PCT/IB2006/053147

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

10.04.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, MARTIN;
LEHMANN, DAVID;
MATHYS, BORIS;
MUELLER, CLAUS;
NAYLER, OLIVER;
STEINER, BEAT y
VELKER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 533 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

Derivados de piridin 4-ilo como agentes inmunomoduladores

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a agonistas del receptor S1P1/EDG1 de Fórmula (I) y a sus usos como principios activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también incluye aspectos relacionados con procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) y compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, solos o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Antecedentes de la invención

10 El sistema inmunitario humano esta diseñado para defender al cuerpo contra los microorganismos y sustancias externos que causan infección o enfermedad. Los complejos mecanismos reguladores aseguran que la respuesta inmunitaria esta dirigida contra la sustancia u organismo intruso y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no están regulados y pueden desarrollar una respuesta autoinmune. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria descontrolada se traduce en un grave daño de un órgano, célula, tejido o articulación. Con el
15 tratamiento actual, normalmente el sistema inmunitario se suprime por completo y la capacidad del organismo para reaccionar contra las infecciones también se vé gravemente comprometida. Los fármacos típicos de esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en tratamientos prolongados. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el dolor y la
20 inflamación, sin embargo, presentan efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización por citocinas.

Los compuestos con propiedades inmunomoduladoras, activos por vía oral, podrían mejorar significativamente los tratamientos actuales de enfermedades inflamatorias descontroladas, sin comprometer las respuestas inmunitarias y con efectos secundarios reducidos.

25 En el ámbito del trasplante de órganos la respuesta inmunitaria del huésped debe suprimirse para prevenir el rechazo del órgano. Los receptores del trasplante de un órgano pueden experimentar algún rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre con mayor frecuencia en las primeras semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden suceder meses o incluso años después del trasplante. Las combinaciones de hasta tres o cuatro medicamentos se utilizan comúnmente para proporcionar una máxima
30 protección contra el rechazo mientras se minimizan los efectos secundarios. Los actuales fármacos convencionales utilizados para tratar el rechazo de órganos trasplantados interfieren con distintas vías intracelulares en la activación de leucocitos de tipo T o de tipo B. Son ejemplos de dichos fármacos ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o señalización de las citocinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación leucocitaria.

35 Los efectos beneficiosos de las amplias terapias inmunosupresoras se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada con estos fármacos produce una disminución en el sistema inmunitario de defensa contra la infección y tumores malignos. Además, frecuentemente se utilizan fármacos inmunosupresores convencionales a altas dosificaciones y pueden producir daños a un órgano o acelerarlos.

40 El documento DE 102 37 883 A1 describe derivados de ixosazol sustituidos y su uso farmacéutico. El documento WO 2004/056789 A1 describe derivados de oxa- y tia-diazol-2-il fenilamina sustituidos que actúan como inhibidores de enzimas MAPK/ERK cinasa y su uso en inmunomodulación. El documento WO 2005/058848 A1 describe carboxilatos propanoicos (3,4-disustituidos) como agonistas del receptor de S1P (EDG).

Descripción de la Invención

45 La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas del receptor de S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y tienen un poderoso y duradero efecto inmunomodulador que se consigue reduciendo el número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar a su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T / B circulantes, como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejoría observada en la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace útiles a estos compuestos para tratar la enfermedad inflamatoria descontrolada y mejorar la funcionalidad vascular.

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de células T, para proporcionar una nueva terapia inmunomoduladora con una propensión reducida a infecciones cuando se compara con terapias inmunosupresoras convencionales. Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con dosificaciones reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar, por un lado, una actividad inmunomoduladora eficaz, mientras que
55 por otro lado, se reduce el daño final del órgano asociado con dosis más altas de fármacos inmunosupresores convencionales. La observación de una función mejorada de la capa celular endotelial asociada con la activación de

S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de los compuestos para mejorar la función vascular.

En la técnica se conoce la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos para el receptor de S1P1/EDG1 humano y están publicadas, por ejemplo, en:

- 5 Hla, T., y Maciag, T. J. Biol Chem. documento WO 91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; documento WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999. La fuerza y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúa usando un ensayo de GTP γ S para determinar los valores de CE₅₀ y midiendo los linfocitos circulantes en la rata después de la administración oral, respectivamente (véanse en los Ejemplos).

Los términos generales usados anterior y posteriormente tienen preferentemente, dentro de la presente divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

- 10 Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, ésta pretende referirse también a un solo compuesto, sal o similar.

Cualquiera referencia anterior o posterior en el presente documento a un compuesto de la Fórmula (I) debe interpretarse como referencia también a sus sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la Fórmula (I), según sea adecuado y conveniente .

- 15 La expresión **alquilo C₁₋₅**, solo o junto con otros grupos, se refiere a grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con uno o cinco átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₅, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo, 3-pentilo e iso-pentilo.

- 20 La expresión **alquilo C₁₋₄**, solo o junto con otros grupos, se refiere a grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo.

La expresión **alquilo C₁₋₃**, solo o junto con otros grupos, se refiere a grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con uno a tres átomos de carbono y comprende un grupo metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo; se prefieren metilo y etilo.

- 25 La expresión **alquilo C₂₋₅**, solo o junto con otros grupos, se refiere a grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con dos a cinco átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₂₋₅, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo, 3-pentilo e iso-pentilo.

La expresión **alquilo C₂₋₄**, solo o junto con otros grupos, se refiere a grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con dos a cuatro átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₂₋₄, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo.

- 30 La expresión **alcoxi C₁₋₄**, solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo R-O, en el que R es un grupo alquilo C₁₋₄. Son ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₄, etoxi, propoxi, iso-propoxi e iso-butoxi.

La expresión **alcoxi C₂₋₅**, solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo R-O, en el que R es un grupo alquilo C₂₋₅. Son ejemplos de grupos alcoxi C₂₋₅ etoxi, propoxi, iso-propoxi, iso-butoxi e iso-pentoxi.

- La expresión **alcoxi C₁₋₃**, solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo R-O, en el que R es un grupo alquilo C₁₋₃. Son ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₃, metoxi, etoxi, propoxi e iso-propoxi.

- 35 La expresión **cicloalquilo C₃₋₆**, solo o junto con otros grupos, se refiere a un anillo carbocíclico saturado con tres a seis átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; se prefiere ciclopentilo.

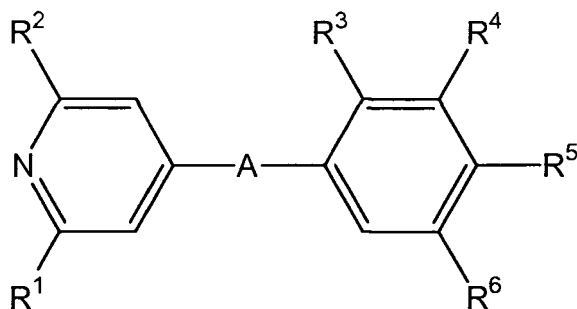
El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, lo más preferente cloro.

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

- 40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases no tóxicas, orgánicas e inorgánicas, Bibl. por ejemplo, "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

- 45 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace o en un anillo pueden estar presentes en forma cis- (= Z-) o trans (= E-), a menos que se indique lo contrario. Por tanto, los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes en forma de mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, en forma de estereoisómeros puros. Pueden separarse mezclas de estereoisómeros de una manera conocida para un experto en la materia.

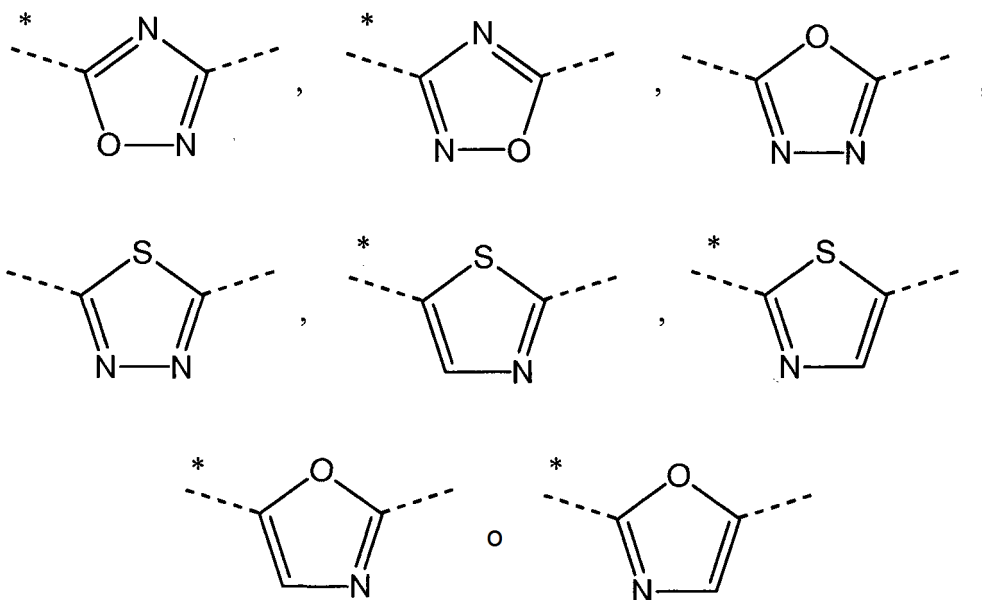
i) En una primera realización, la invención se refiere a compuestos de piridina de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

A representa *-CONH-CH₂-, *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,



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

R¹ representa alquilo C₁₋₄ o cloro;

R² representa alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄ o cicloalqueno C₃₋₆;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi;

10 R⁵ representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CO-NHR⁵¹, 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹-R⁵², hidroxil, hidroxil-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxil-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxil, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxil, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(azetidil-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 2-[(azetidil-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 2-[(pirrolidin-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 2-[(pirrolidin-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 2-[(pirrolidin-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 2-[(pirrolidin-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-etoxil, 3-[(azetidil-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxil, 3-[(azetidil-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxil, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxil, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-propoxil, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-2-ácido carboxílico)-1-il]-propoxil, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-2-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-propoxil, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NH COR⁵⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

15 R⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, 1-(alquilcarboxil C₁₋₅)metilo, 2-carboxietilo o 2-(alquilcarboxil C₁₋₅)etilo;

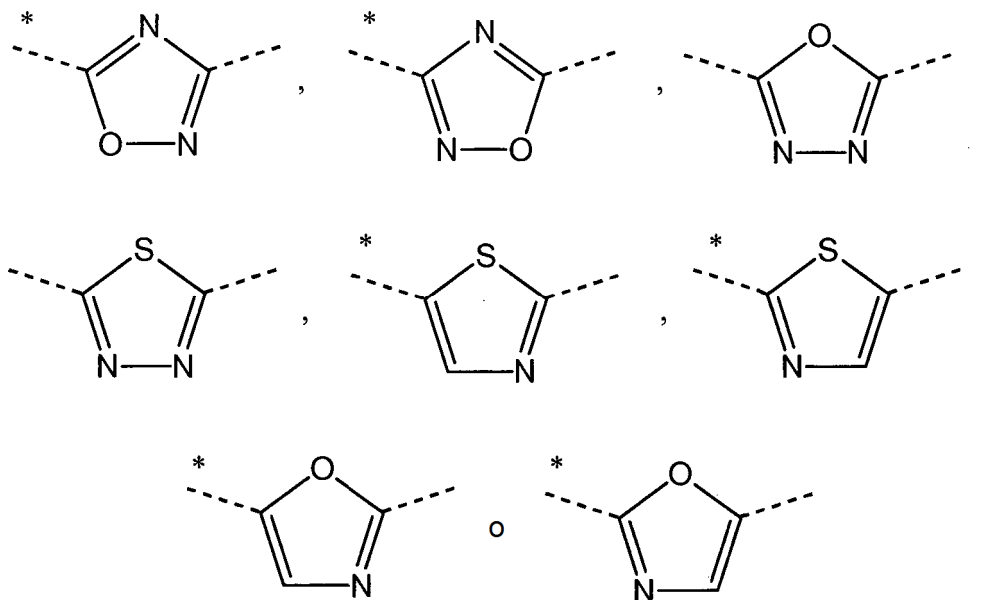
R⁵² representa hidrógeno, metilo o etilo;

R⁵³ representa alquilo C₁₋₃, metilamino, etilamino o dimetilamino;

R⁵⁴ representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo o 2-dimetilamino-etilo;

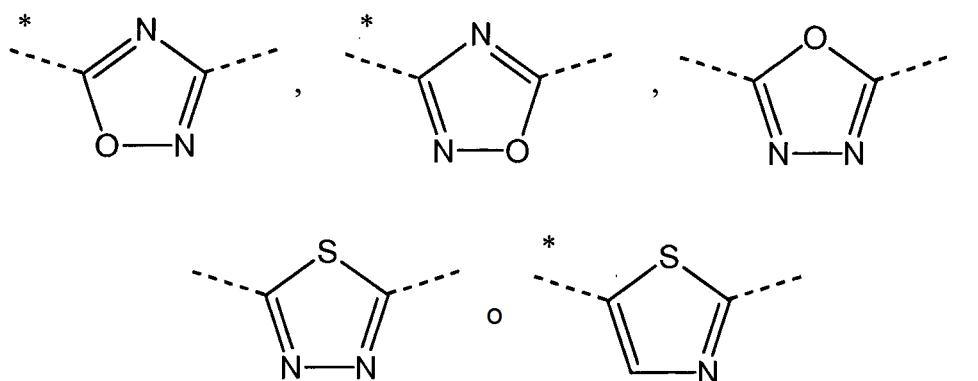
k representa el número entero 1, 2 o 3;
 m representa el número entero 1 o 2;
 n representa 0, 1 o 2; y
 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno.

5 ii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa



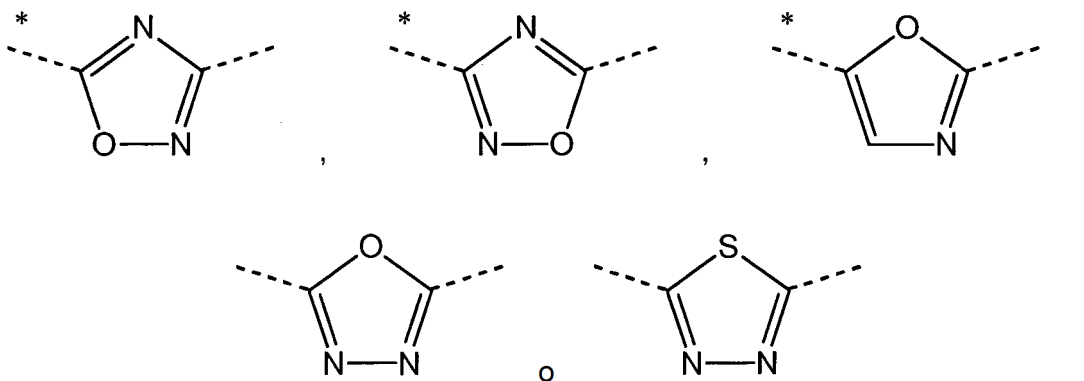
en las que los asteriscos indican el enlace que está engarzado al grupo piridina de Fórmula (I).

10 iii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa

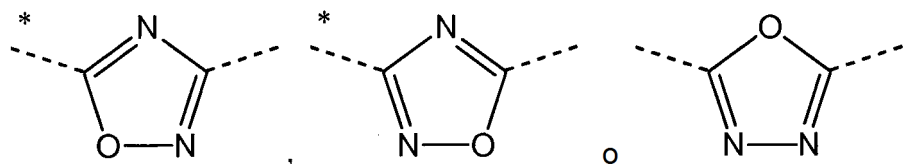


en las que los asteriscos indican el enlace que está engarzado al grupo piridina de Fórmula (I).

iv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa

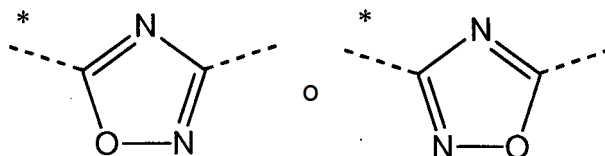


(especialmente, A representa



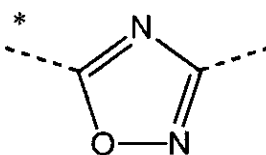
en las que los asteriscos indican el enlace que está engarzado al grupo piridina de Fórmula (I).

- 5 v) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que A representa



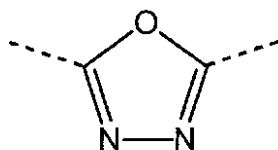
en las que el asterisco indica el enlace que está engarzado al grupo piridina de Fórmula (I).

- 10 vi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que A representa



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

- vii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que A representa



- 15 viii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en las que R¹ representa alquilo C₁₋₄.

- ix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las

- realizaciones i) a vii), en las que R^1 representa metilo o etilo.
- x) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en las que R^1 representa metilo.
- 5 xi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que R^2 representa alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-3} o ciclopentilo.
- xii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en las que R^2 representa alquilo C_{1-5} .
- xiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que R^2 representa alquilo C_{2-5} (especialmente alquilo C_{2-4}).
- 10 xiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que R^2 representa etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo o 3-pentilo (especialmente, etilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo).
- xv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que R^2 representa n-propilo o isobutilo.
- 15 xvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en las que R^2 representa alcoxi C_{1-4} .
- xvii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a x), en las que R^2 representa cicloalquilo C_{3-6} .
- 20 xviii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en la que al menos uno de R^3 , R^4 y R^6 representa un grupo distinto de hidrógeno.
- xix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa metilo o metoxi (especialmente, metoxi), y R^4 y R^6 representa hidrógeno.
- 25 xx) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvii), en las que R^3 representa hidrógeno.
- xxi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno; y R^4 representa alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R^6 representa alquilo C_{1-4} o halógeno.
- 30 xxii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno; y R^4 representa alquilo C_{1-3} o metoxi; y R^6 representa metilo, etilo o cloro.
- xxiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno y R^4 representa metilo, etilo, n-propilo o metoxi (especialmente metilo, etilo o metoxi) y R^6 representa metilo, etilo o halógeno (especialmente cloro).
- 35 xxiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno, y R^4 y R^6 representa un grupo metilo.
- xxv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo y R^6 representa un grupo etilo.
- 40 xxvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metoxi y R^6 representa cloro.
- xxvii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en la que R^3 representa hidrógeno, R^4 representa un grupo metilo y R^6 representa cloro.
- 45 xxviii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 es uno de este tipo que contiene al menos un átomo de oxígeno que está directamente unido al anillo fenilo de la molécula precursora.
- xxix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa 2,3-dihidroxipropilo, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} , $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{53}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NH COR^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi,

hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{53}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$.

5 xxx) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa 2,3-dihidroxi-propilo, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ (especialmente, R^5 representa 2,3-dihidroxi-propilo, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi- C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$).

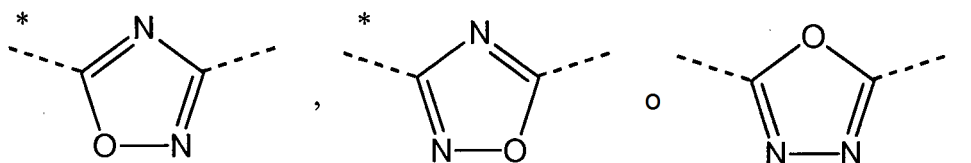
15 xxxi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$.

20 xxxii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi u $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ (especialmente, R^5 representa 2,3-dihidroxi-propoxi o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, en la que R^{54} representa hidroximetilo).

xxxiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, en el que R^{54} representa hidroximetilo.

25 xxxiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxvii), en la que R^5 representa 2,3-dihidroxi-propoxi.

xxxv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa



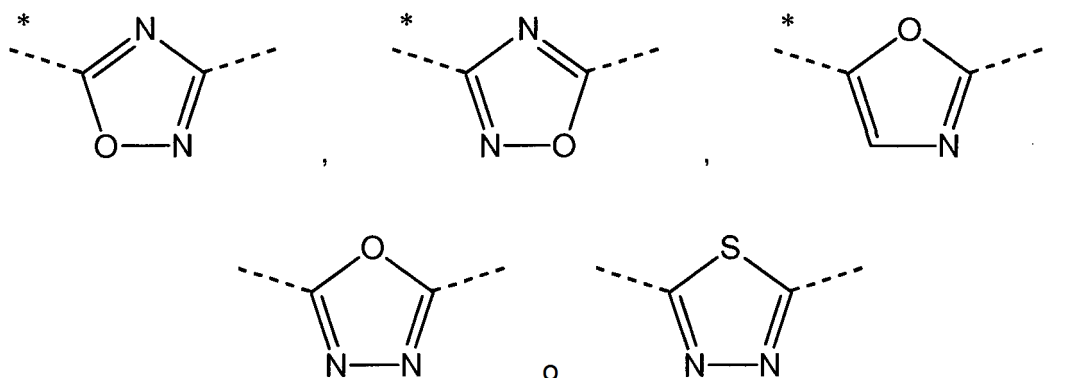
30 en las que los asteriscos indican el enlace que está engarzado al grupo piridina de Fórmula (I); R^1 representa metilo, etilo o cloro (especialmente, metilo o etilo);

R^2 representa etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, 3-pentilo, ciclopentilo o isopropoxi (especialmente, n-propilo o isobutilo); R^3 representa hidrógeno, metilo o metoxi (especialmente, hidrógeno o metoxi);

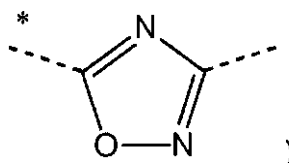
35 R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o metoxi (especialmente, hidrógeno, metilo, etilo o metoxi); R^5 representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi u $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$; R^{54} representa hidroximetilo, metilaminometilo o 2-metilamino-etilo; y R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo o cloro;

en las que para las presentes realizaciones, los significados de uno o más de los sustituyentes o grupos pueden estar reemplazados por el significado o significados dados para dicho sustituyente o sustituyentes o grupo o grupos, en una cualquiera de las realizaciones v) a vii), ix), x), xiv), xv), xviii), xx), xxiv) a xxvii) y xxxii) a xxxiv).

40 xxxvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa



(especialmente, A representa



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

5 R^1 representa alquilo C_{1-4} o cloro;

R^2 representa alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{3-6} , (especialmente, alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-4});

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa alquilo C_{1-4} ;

10 R^5 representa hidroxilo, hidroxilo-alcoxi $C_{2,5}$, di-(hidroxilo-alquil $C_{1,4}$)-alcoxi $C_{1,4}$, 2,3-dihidroxilo-propoxilo, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$;

R^{51} representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{52} representa hidrógeno o metilo;

R^{54} representa hidroximetilo o hidroxietilo;

m representa el número entero 1; y

15 R^6 representa alquilo C_{1-4} ;

en las que para las presentes realizaciones los significados de uno o más de los sustituyentes o grupos pueden estar reemplazados por el significado o significados dados para dicho sustituyente o sustituyentes, o grupo o grupos, en una cualquiera de las realizaciones v) a xvii), xxiv), xxv) y xxxii) a xxxiv).

xxxvii) Se seleccionan ejemplos de compuestos de piridina de acuerdo con la Fórmula (I) entre:

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

3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

25 3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

3-{4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

30 3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol;

(R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol;

2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etanol;

35 3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1-ol;

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

3-{4-[5-(2,6-Diisobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

3-{4-[5-(2-Cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

- 3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-propil)
 - acetamida;
- 5 4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol;
 (R)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 10 (S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoksi-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-aceta
 mida;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
- 15 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
- 20 N-((S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
 N-((R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
- 25 N-((R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoksi-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr
 oxi- acetamida;
 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoksi-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr
 oxi- acetamida;
- 30 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoksi-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
- 35 2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol;
 2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol;
 (R)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 40 (S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Cloro-6-metoksi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Cloro-6-metoksi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
- 45 N-((S)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
- 50 N-((R)-3-{2-Cloro-6-metoksi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-h
 idroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
- 55 N-((R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
- 60 2-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-etanol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-propano-1,2-
 diol;
 N-(3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi
 - acetamida;
- 65 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoksi}
 - propil)-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr

- oxi- acetamida;
 3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{2-Bromo-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 1-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-3-(2-hidroxi-etilamino)-
 5 propan-2-ol;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-aceta
 mida;
 N-(3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 10 xi- acetamida;
 N-(3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr
 oxi- acetamida;
 2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenol;
 (S)-3-(4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 15 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-
 propil)-acetamida;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-pr
 20 opil)- acetamida;
 N-((R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 25 (R)-3-{2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil
)- acetamida;
 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil
 30)- acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr
 oxi- acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidr
 oxi- acetamida;
 35 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidro
 xi- acetamida;
 2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metilfenol;
 40 (R)-3-(2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 (S)-3-(2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 (R)-3-(4-{5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol
 ;
 (S)-3-(4-{5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 45 N-[(R)-3-(2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-
 2- hidroxi-acetamida;
 N-[(S)-3-(2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-
 2- hidroxi-acetamida;
 N-[(R)-3-(4-{5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propi
 50 l]-2- hidroxi-acetamida;
 N-[(S)-3-(4-{5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propi
 l]-2- hidroxi-acetamida;
 3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 55 N-((S)-3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-aceta
 mida;
 N-(3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 (R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 60 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hi
 droxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hi
 droxi-acetamida;
 65 (R)-3-(4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxil)-propano-1,2-diol;
 (S)-3-(4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;

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

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

5 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

xxxviii) En otra realización, se seleccionan ejemplos de compuestos de piridina de Fórmula (I) entre:

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

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

(R)-3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

15 N-((R)-3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

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

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

(S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

20 (R)-3-{4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

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

25 (R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol;

(R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

30 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metilfenoximetil}-propano-1,3-diol;

2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etanol;

3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1-ol;

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

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

(R)-3-{4-[5-(2,6-Diisobutil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2,6-Diisobutil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

40 (R)-3-{4-[5-(2-Cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

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

45 (R)-3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

(S)-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

50 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;

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

4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol;

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

55 (R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

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

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

- (R)-1-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-3-(2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol;
- (S)-1-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-3-(2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol;
- 5 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 10 N-((R)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-((R)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenol;
- (S)-3-[4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- 20 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 25 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 30 N-((R)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-[2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- (S)-3-[2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- 35 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida;
- 40 N-((R)-3-[2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-[2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metoxi-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 N-((S)-3-[2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metilfenol;
- (R)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 50 (R)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- N-[(R)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 55 N-[(R)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 60 (R)-3-[4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- (S)-3-[4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- (R)-3-[4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- (S)-3-[4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol;
- 65 N-((S)-3-[4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-[4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-

acetamida;

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

(R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

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

(R)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

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

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

(S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

Los compuestos de Fórmula (I) y su sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de tal manera que será conocida para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Heat Group, Englewood, CO, EE.UU., 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) poniendo los compuestos descritos de Fórmula (I) o su sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos, adecuados, no tóxicos, inertes y farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

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

Dichas enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos, tejidos o células trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolipídico; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes de tipo I; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de la uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía crónica alográfica; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis por contacto; dermatitis eccematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; pénfigoide ampolloso; epidermolísis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; esclerodermia; alopecia areata; querato-conjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma al polvo; asma crónica o inveterata; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celiaca; proctitis; gastroenteritis eosinófila; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eccema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico-urémico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis túbulo-intersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia eritrocitaria pura; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; fibrosis pulmonar; neumonía intersticial idiopática; 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 gingivales, periodontium, hueso alveolar, sustancia ósea dentaria; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión por isquemia-reperfusión de órganos que ocurre por preservación; shock endotóxico; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer pulmonar; malignidad de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatriz vítrea; quemadura corneal alcalina; dermatitis eritematosa; dermatitis bullosa; dermatitis cementosa; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad de arteria periférica; carcinogénesis; tumores de cáncer sólido; metástasis de carcinoma; hipobaropatía;

hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de aparición tardía e insuficiencia hepática "aguda o crónica".

5 Las enfermedades o trastornos a tratar y/o prevenir con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados tales como el de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; las enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; 10 enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas incluyendo la fiebre reumática y la glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos a tratar y/o prevenir con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en el rechazo de órganos trasplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por el trasplante de células madre; 15 síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópicas.

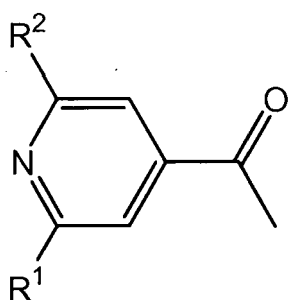
La presente invención también se refiere a compuestos para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I).

20 Además, los compuestos de Fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y/o trastornos mencionados en el presente documento. Según una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en los inmunosupresores, corticosteroides, AINE, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citocinas, inhibidores del citocinas, antagonistas de receptores de citocinas y receptores de citocinas recombinantes.

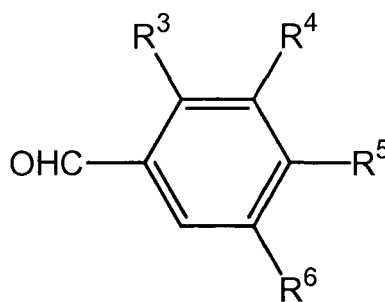
25 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para su uso en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse por los procedimientos dados más adelante, por los procedimientos dados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios. 30

Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se indica más adelante. Únicamente se describe unas pocas de las posibilidades sintéticas que conducen a compuestos de Fórmula (I).

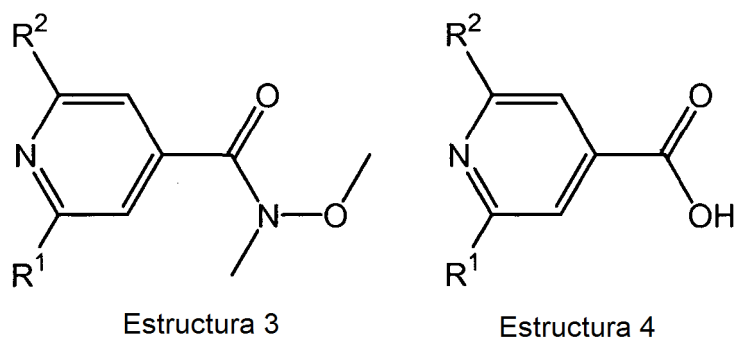


Estructura 1

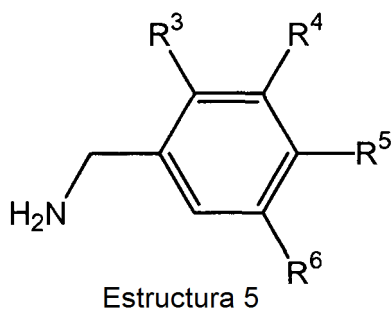


Estructura 2

35 En caso de que **A** represente -CO-CH=CH-, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2 en presencia de una base o un ácido. Los grupos funcionales presentes en los residuos R^3 a R^6 pueden requerir protección temporal o incluso pueden introducirse en etapas adicionales que siguen a la reacción de condensación. Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I), en la que **A** representa -CO-CH=CH- con hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, Pt/C, PtO₂, etc., en un disolvente, tal como EtOH, MeOH, THF, etc. o mezclas de los mismos. 40

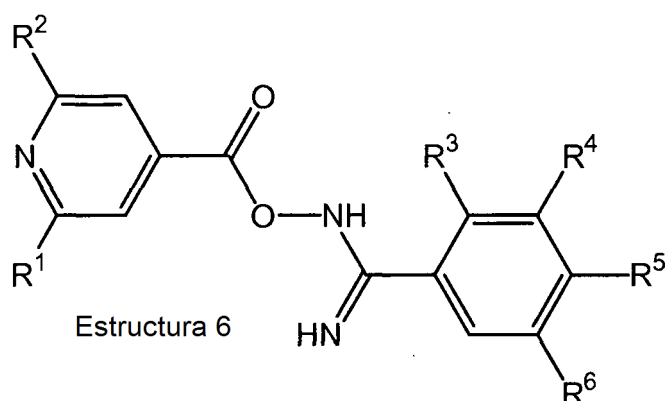


Un compuesto de Estructura 1 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 3 con un reactivo de Grignard de metilo, o tratando un compuesto de Estructura 4 con 2 equivalentes de metililitio en un disolvente, tal como éter, THF, etc., a temperaturas entre -20 y 50 °C. El compuesto de amida de Weinreb de Estructura 3 se prepara tratando un compuesto de Estructura 4 con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, *Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Germany)* 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkyhydroxylamines in organic chemistry, *Current Organic Chemistry* 7 (2003), 967-993).

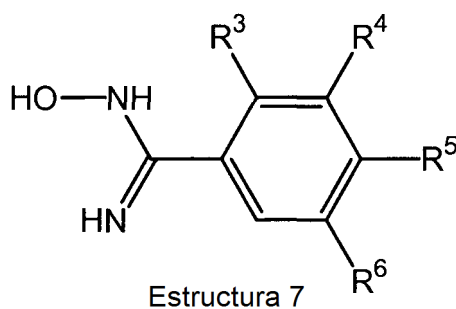


Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I), en la que A representa -CO-NH-CH₂- acoplado a un compuesto de Estructura 5 con un compuesto de Estructura 4, usando un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, DCC, TBTU, PyBOP, etc., o acoplado a un compuesto de Estructura 5 con el cloruro o bromuro de ácido de un compuestos de Estructura 4 correspondiente.

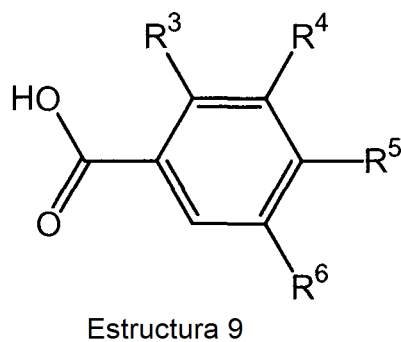
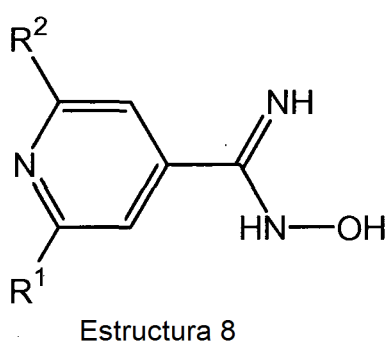
Se preparan compuestos de Fórmula (I), que representan un derivado de 5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol, haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 6, en un disolvente, tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, THF, dioxano, DME, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc. a ta, o temperaturas elevadas, en presencia o ausencia de auxiliares, tales como (por ejemplo, TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo, NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, NEt₃, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agentes de retirada de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, tamices moleculares, reactivo de Burgess, etc.) (Bibl.: por ejemplo, A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Deprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).



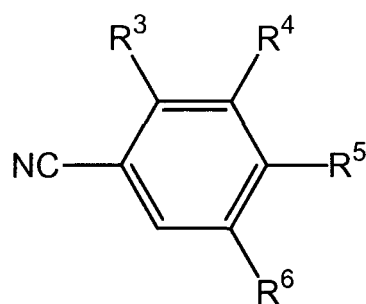
5 Pueden prepararse compuestos de Estructura 6 haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Estructura 7, en un disolvente, tal como DMF, THF, DCM, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento, tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base, tal como NEt_3 , DIPEA, NaH, K_2CO_3 , etc. (Bibl.: por ejemplo, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Chem, 68 (2003) 7316-7321; y la bibliografía citada en los mismos).



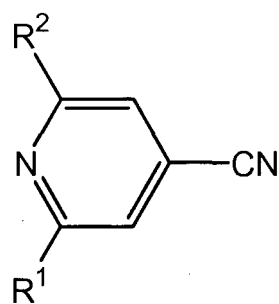
10 Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan de una manera análoga (Bibl., por ejemplo, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278) haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 8 con un compuesto de Estructura 9 y posterior ciclación del intermedio de éster de hidroxiamidina correspondiente.



15 Los compuestos de la Estructura 7 y 8 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 10 y 11, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales, en un disolvente inerte, tal como MeOH, EtOH, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base, tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , *tert*-butilato potásico, NEt_3 , etc. (Bibl.: por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., Estados Unidos)).

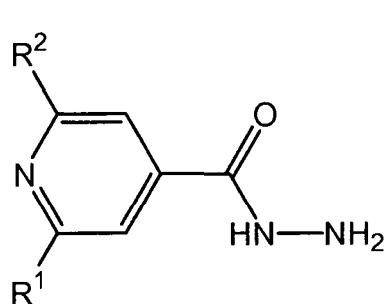


Estructura 10

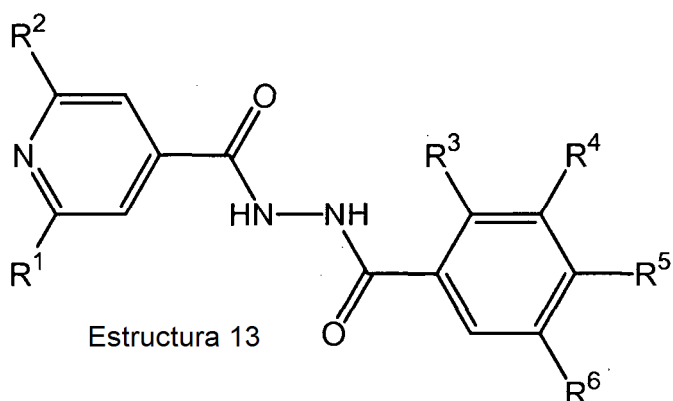


Estructura 11

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos R^3 a R^6 en las Estructuras 2, 5, 6, 7, 9 y 10, estas funcionalidades pueden requerir una protección temporal. Los grupos protectores adecuados con conocidos para un experto en la materia, e incluyen, por ejemplo un grupo bencilo o trialkilsililo para proteger un alcohol, un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con la metodología convencional (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Como alternativa, los residuos deseados R^3 a R^6 , en particular, R^5 , también pueden introducirse en etapas posteriores que siguen al acoplamiento de los compuestos de piridina de Estructura 1, 4, 8 u 11, con los derivados de fenilo de Estructura 2, 5, 7, 9 o 10, usando un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 2, 5, 7, 9 y 10. Los compuestos fenilo de Estructura 2, 5, 7, 9 y 10 o sus precursores están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia.

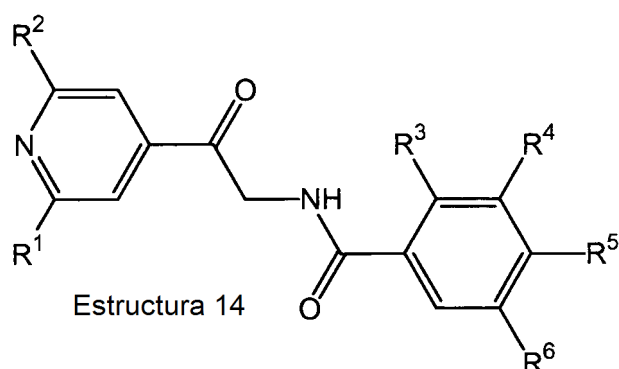


Estructura 12



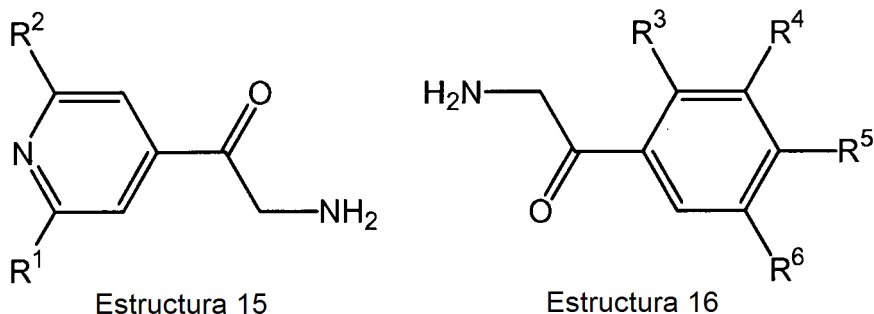
Estructura 13

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol o un derivado de 2-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol, se preparan de manera similar, haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con hidrazina (usando un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 12, que después se acopla con un compuesto de Estructura 9 para dar un compuesto de Estructura 13. Un compuesto de Estructura 13 también puede prepararse siguiendo el orden inverso de reacción, es decir, acoplado en primer lugar un compuesto de Estructura 9 con hidrazina, seguido de reacción del intermedio de hidrazina correspondiente con un compuesto de Estructura 4. La deshidratación de un compuesto de Estructura 13 para formar el derivado de 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol deseado se realiza tratando un compuesto de Estructura 13 con un reactivo, tal como POCl_3 , CCl_4 o CBr_4 , junto con PPh_3 , P_2O_5 , reactivo de Burgess, etc., en un disolvente, tal como tolueno, MeCN, dioxano, THF, CHCl_3 , etc., a temperaturas entre 20 y 120 °C, en presencia o ausencia de irradiación de microondas. (Bibl., por ejemplo, M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, 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). De la misma forma, se obtienen derivados de 2-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol ciclando un compuesto de Estructura 13 con un reactivo de Lawesson, opcionalmente junto con P_2S_5 , en presencia o ausencia de un disolvente, tal como piridina, tolueno, THF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas, con o sin radiación de microondas (Bibl., por ejemplo, A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7925-7929).



Los compuestos de Fórmula (I) que representan un 5-piridin-4-il-oxazol o un derivado de 5-piridin-4-il-tiazol, se preparan tratando un compuesto de Estructura 14 con POCl_3 , PCl_5 o I_2 , junto con PPh_3 y NEt_3 , reactivo de Burgess, anhídrido trifluoroacético, etc., en un disolvente, tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc., a temperaturas entre 20 y 120 °C o con reactivo de Lawesson, opcionalmente junto con P_2S_5 , en presencia o ausencia de un disolvente, tal como piridina, tolueno, THF, MeCN, etc., a temperaturas elevadas, con o sin radiación de microondas, como se ha mencionado anteriormente (Bibl., por ejemplo, N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14 (2004) 1761-1764). Los compuestos de Estructura 14 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 15 con un compuesto de Estructura 9. La aminocetona de Estructura 15 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 1 por procedimientos dados en la bibliografía (por ejemplo, J. L. LaMattina, J. Heterocyclic Chem. 20 (1983) 533-538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, Eur. J. Med. Chem. 15 (1980) 263-268).

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un 2-piridin-4-il-oxazol o un derivado de 2-piridin-4-il-tiazol, se preparan de una manera análoga a partir de un compuesto de Estructura 16 y un compuesto de Estructura 4.



Alternativamente, los enlaces entre la piridina o en anillo fenilo, y el anillo heteroaromático central de 5-miembros, también puede estar formado mediante aplicación de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

Los procedimientos que realizan la transformación de un compuesto de Estructura 4, en un compuesto de Estructura 11, o la opuesta, son conocidos para un experto en la materia.

Los compuestos de Estructura 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un éster de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico con un reactivo de Grignard de alquilo, en presencia de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, en un disolvente, tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas que varían de -78 a 25 °C (condiciones de Fürstner, Bibl. por ejemplo, A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 13856-13863; A. Fürstner, A. Leitner Angew. Chem. 114 (2002) 632-635). Las condiciones de reacción pueden seleccionarse de manera que se obtenga tanto el éster del ácido 2-cloro-6-alquil-nicotínico como el éster del ácido 2,6-dialquil-isonicotínico como producto principal. Los dos átomos de cloro es un éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico también pueden sustituirse secuencialmente o en una sola etapa por dos grupos alquilo-1-nilo, que pueden ser iguales o diferentes, tratando el éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico con el derivado de boro alqueno adecuado en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas para un experto en la materia. El éster del ácido 2,6-di-alquenoil-isonicotínico obtenido se hidrogenó en el éster del ácido 2,6-dialquil-isonicotínico correspondiente. Además, puede considerarse un procedimiento en el que se emplean secuencialmente condiciones de Fürstner y Suzuki. Los ésteres de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico o los ésteres del ácido 2-cloro-6-alquil-isonicotínico también pueden tratarse con un alcohol o un alcoholato a temperaturas elevadas para proporcionar los ésteres del ácido 2-cloro-6- alcoxi-isonicotínico o ésteres del ácido 2-alcoxi-6-alquil-isonicotínico correspondientes (Bibl., por ejemplo, N. Wild, U. Groth Eur. J. Org. Chem. 2003, 4445-4449). Finalmente, la escisión de la funcionalidad éster proporciona los compuestos de la estructura 4.

5 Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los estereoisómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos para un experto en la materia: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Wheelk-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). Son condiciones típicas de HPLC quiral, una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como NEt_3 , dietilamina) y el eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Parte experimental

I) Química

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan de ninguna manera el alcance de la misma.

10 Todas las temperaturas se indican en $^{\circ}\text{C}$. Los compuestos se caracterizan por RMN ^1H (300 MHz) o RMN ^{13}C (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexuplete, hept = heptete, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL- EM (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 Binary y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm , 120 A, gradiente: MeCN al 5-95% en agua, 1 min, con ácido trifluoroacético al 0,04%, flujo: 4,5 ml/min), el t_{R} se da en min, (los tiempos de retención marcados con * o como CL-EM* se refieren un proceso de CL en condiciones básicas, es decir, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene hidróxido de amonio 13 mM, por lo demás, condiciones idénticas); por TLC (placas de TLC de Merck, Gel de s 60 F₂₅₄); o mediante el punto de fusión. Los compuestos se purifican por HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5 μm , gradiente: MeCN al 10-95% en que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o por MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: MeOH al 10% en agua a MeOH al 100%).

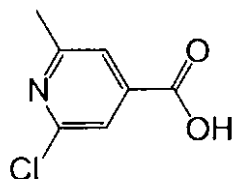
Abreviaturas (como se usan en el presente documento)

	ac.	acuoso
	atm	atmósfera
25	BSA	albúmina de suero bovino
	reactivo de Burgess	hidróxido de metoxycarbonilsulfamoil trietilamonio
	CC	cromatografía en columna
	CDI	carbonil diimidazol
	DCC	diciclohexil carbodiimida
30	DCM	diclorometano
	DEAD	diazodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	base de Hüning, dietilisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
35	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	éter	éter dietílico
40	EtOH	etanol
	Fe(acac) ₃	complejo de hierro (III) acetilacetona
	h	hora u horas
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
45	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
	reactivo de Lawesson	2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
50	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto o minutos
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	NaOAc	acetato sódico
	NEt ₃	trietilamina
55	NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	OAc	acetato
	org.	orgánico Ph fenilo PPh ₃ trifenilfosfina
	PyBOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
60	prep.	preparativa
	rac.	racémico

	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	S1P	1-fosfato de esfingosina
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
5	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	terc.	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
10	t _R	tiempo de retención

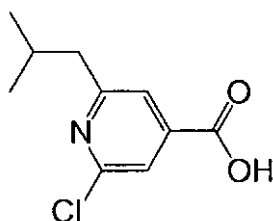
Preparación de intermedios

Ácido isonicotínico 1



El ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico está disponible en el mercado.

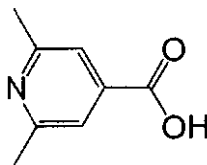
15 Ácido isonicotínico 2



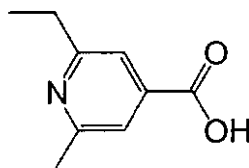
20 a) Una suspensión de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (5,23 g, 27,24 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 80 °C y después se trató lentamente con N,N-dimetilformamida di-*tert*-butilacetal (19,94 g, 98,0 mmol). La mezcla se volvió ligeramente amarilla y transparente. Se continuó calentando y agitando durante 3 h antes de enfriar la solución a ta, se diluyó con éter y se lavó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃. El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar *tert*-butil éster del ácido 2,6-isonicotínico (6,97 g) que se solidificó en forma de agujas finas de color beige. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,60 (s, 6 H), 7,73 (s, 1H).

25 b) A una solución de *tert*-butil éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (1,74 g, 7,0 mmol), Fe(acac)₃ (706 mg, 2,0 mmol) y NMP (1,0 g, 10 mmol) en THF (250 ml), se le añadió lentamente una solución de cloruro de isobutilmagnesio (1,15 g, 9,8 mmol) en THF a -77 °C. La solución de color pardo se volvió turbia y negra. Se continuó agitando durante 1 h a -72 °C antes de calentarse a ta. La mezcla se enfrió de nuevo a -40 °C y después se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con HCl ac. 0,5 N (100 ml) y se diluyó con éter. La fase org. se separó y la fase ac. se extrajo cinco veces más con éter. Los extractos org. se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice para dar éster *tert*-butílico del ácido 2-cloro-6-isobutilisonicotínico en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,70 g) que contenía éster *tert*-butílico del ácido 2,6-di-isobutilisonicotínico, en forma de una impureza; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 270,07.

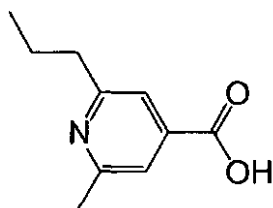
35 c) Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-cloro-6-isobutilisonicotínico (1,70 g, 6,3 mmol) en HCl 4 N en dioxano (50 ml) se agitó a 60 °C durante 30 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EA) para dar ácido 2-cloro-6-isobutilisonicotínico clorhidrato (0,81 g) en forma de una resina de color beige; CL-EM: t_R = 0,89 min, [M+1]⁺ = 214,02.

Ácido isonicotínico 3

- 5 a) A una solución de *tert*-butil éster del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (3,35 g, 13,5 mmol), Fe(acac)₃ (512 mg, 1,45 mmol) y NMP (1,58 g, 16,0 mmol) en THF (400 ml), se le añadió lentamente una solución de yoduro de metilmagnesio (11,67 g, 70,2 mmol) en THF a -77 °C. La solución de color pardo se volvió de color gris verdoso. Después de la adición de aproximadamente la mitad de reactivo de Grignard, la suspensión de color pardo oscuro se calentó a ta y se agitó durante 30 min antes de enfriarla de nuevo a -70 °C. Se añadió la otra mitad del reactivo de Grignard, la mezcla se volvió de color pardo verdoso oscuro, se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a -50 °C y se añadió otra porción del reactivo de Grignard (2,24 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 16 h y después se inactivó lentamente con HCl ac. 1 N (100 ml) y se diluyó con éter. La fase org. se separó y la fase ac. se extrajo con éter. Los extractos org. se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice para dar éster *tert*-butílico del ácido 2,6-dimetilisonicotínico (2,37 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,65 min, [M+1]⁺ = 208,29.
- 10
- 15 b) Una solución de *tert*-butil éster del ácido 2,6-dimetilisonicotínico (2,37 g, 11,44 mmol) en HCl 5 N en isopropanol (40 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. EL disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice (gradiente de heptano:EA) para dar ácido 2,6-dimetilisonicotínico clorhidrato en forma de una resina de color beige; RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,16 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

Ácido isonicotínico 4

- 20 a) Una suspensión de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (7,0 g, 40,9 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 80 °C y después se trató lentamente con N,N-dimetilformamida di-*tert*-butilacetil (21,2 g, 104,3 mmol). La mezcla se volvió transparente. Se continuó calentando y agitando durante 20 h antes de añadir otra porción de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butilacetil (8,32 g, 40,9 mmol). Se continuó agitando a 80 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con éter y se lavó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃. El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó cuidadosamente. El material cristalino que se formó se recogió, se lavó cuidadosamente con heptano frío y ase secó para dar éster *tert*-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (6,29 g) en forma de agujas finas e incoloras; CL-EM: t_R = 1,01 min, [M+1]⁺ = 228,11; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).
- 25
- 30 b) A una solución de color rojo de éster *tert*-butílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (2,95 g, 13,0 mmol), Fe(acac)₃ (512 mg, 1,45 mmol) y NMP (1,58 g, 16,0 mmol) en THF (400 ml), se le añadió lentamente una solución de bromuro de etilmagnesio (1,81 g, 13,6 mmol) en THF, a -77 °C. La solución de color pardo se volvió de color grupos verdoso. La solución se calentó a ta, se agitó durante 30 min antes de enfriar de nuevo a -70 °C y se añadió otra porción de reactivo de Grignard (1,38 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 16 h y después se inactivó lentamente con HCl ac. 1 N (100 ml) y se diluyó con éter. La fase org. se separó y la fase ac. se extrajo con éter. Los extractos org. se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel sílice para dar éster *tert*-butílico del ácido 2-etil-6-metil-isonicotínico que se disolvió en HCl 4 N en dioxano (50 ml). La solución se agitó a 50 °C durante 16 h antes de evaporar el disolvente para dar clorhidrato del ácido 2-etil-6-metilisonicotínico en forma de un polvo de color beige; CL-EM: t_R = 0,28 min, [M+1]⁺ = 166,25; RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,19 (s, 2H), 3,12 (c; J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- 35
- 40

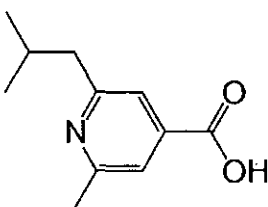
Ácido isonicotínico 5

5 a) Una solución de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (15,5 g, 90,3 mmol, 1 equivalente) en EtOH (200 ml) y unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado se agitó a 75 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. sat. (70 ml) y agua (2 x 70 ml). El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (16,3 g) en forma de un polvo de color rosa; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1]⁺ = 200,17.

10 b) A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (2,0 g, 10,0 mmol) y ácido trans-propenil borónico (1,30 g, 15,13 mmol) en DME (20 ml), se le añadió una solución de K₂CO₃ ac. 2 M (3 ml), seguido de Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0,205 mmol) y PPh₃ (265 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h antes de enfriarla a ta, se diluyó con éter y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. (2 x 30 ml). El extracto org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA para dar éster etílico del ácido 2-propenil-6-metilisonicotínico (2,25 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,65 min, [M+1]⁺ = 206,33.

15 c) se disolvió éster etílico del ácido 2-propenil-6-metilisonicotínico (2,25 g, 10,9 mmol) en THF (100 ml), se añadió Pd/C (300 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agitó en 1 atm de H₂ a ta durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar éster etílico del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,30 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,65 min, [M+1]⁺ = 208,12.

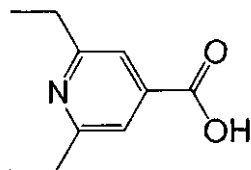
20 d) Una solución de éster etílico del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,30 g, 11,0 mmol) en HCl ac. 6 N (40 ml) se agitó a 65 °C durante 24 h antes de enfriarse a ta y extraerse con éter (2 x 50 ml). La fase ac. se evaporó y el residuo se secó a HV para dar clorhidrato del ácido 2-propil-6-metilisonicotínico (2,0 g) en forma de un sólido incoloro, CL- EM: t_R = 0,44 min; [M+1]⁺ = 180,09; RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 8,02 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ácido isonicotínico 6

25 a) A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (9,92 g, 49,7 mmol), complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (13,0 g, 49,7 mmol, preparado de manera análoga a un procedimiento dado por F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) y PPh₃ (1,39 g, 8,60 mmol) en DME (120 ml), se le añadió una solución de K₂CO₃ ac. 2 M (40 ml). La mezcla se desgasificó y se enjuagó N₂ antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (580 mg, 0,793 mmol) . La mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h antes de enfriarse a ta, se diluyó con EA y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 200 ml). El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 15:1 de heptano:EA para dar éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico (9,90 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,44 min, RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,43 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,34-4,46 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H).

30 b) Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propenil)-isonicotínico (9,90 g, 45,2 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml), Pd/C (800 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agitó en una 1 atm de H₂ a ta durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexano:EA para dar éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (9,78 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,71 min.

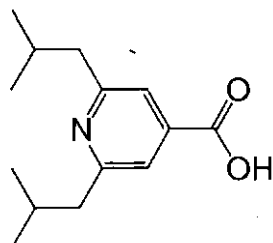
40 c) Una solución de éster etílico del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico (9,78 g, 45,1 mmol) en HCl ac. 6 N (20 ml) se agitó a 95 °C durante 20 h antes de evaporar el disolvente. El residuo se secó a HV para dar clorhidrato del ácido 2-metil-6-(2- metil-propil)-isonicotínico (9,56 g) en forma de un sólido incoloro, CL-EM: t_R = 0,52 min.

Ácido isonicotínico 7

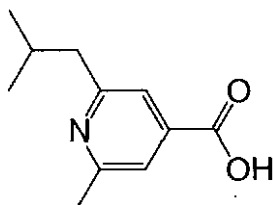
5 a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (780 mg, 3,14 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (640 mg, 2,66 mmol, preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) en DME (12 ml), se le añadió una solución de K_2CO_3 ac. 2 M (3 ml), seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,041 mmol) y PPh_3 (50 mg, 0,187 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h antes de enfriarse a ta, se diluyó con éter y se lavó con una solución ac. 1 N de NaOH (3 x 30 ml). La fase ac. se extrajo una vez más con éter y los extractos org. combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano:EA para dar éster terc-butílico del ácido 2,6-divinil-isonicotínico (703 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 232,01$.

15 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-divinil-isonicotínico (703 mg, 3,04 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió Pd/C (50 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agitó en 1 atm de H_2 a ta durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo restante se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano:EA para dar éster terc-butílico del ácido 2,6-dietil-isonicotínico (635 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 236,13$.

20 c) Una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-dietil-isonicotínico (635 mg, 2,70 mmol) en HCl ac. 6 N (10 ml) se agitó a 95 °C durante 15 h antes de evaporar el disolvente. El residuo se secó a HV para dar clorhidrato del ácido 2,6-dietil-isonicotínico (523 mg) en forma de un sólido incoloro, CL-EM: $t_R = 0,42$ min, $[M+1]^+ = 180,31$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 7,95 (s, 2H), 3,05 (c, J = 7,5 Hz, 4H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 6H).

Ácido isonicotínico 8

25 Se preparó clorhidrato del ácido 2,6-diisobutil-isonicotínico partiendo de éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico y complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina de una manera análoga al ácido isonicotínico 7; CL-EM: $t_R = 0,68$ min; $[M+1]^+ = 236,40$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 7,90 (s, 2H), 2,92 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,10 (hept, J = 6,8 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 6,5 Hz, 6H).

Ácido isonicotínico 9

30 a) A una solución de éster terc-butílico del ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (500 mg, 2,02 mmol) y complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (170 mg, 0,706 mmol) en DME (12 ml), se le añadió una solución de K_2CO_3 ac. 2 M (3 ml), seguido de Pd (PPh_3) $_4$ (30 mg, 0,041 mmol) y PPh_3 (50 mg, 0,187 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 15 h. Después, se añadió complejo de 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (594 mg, 1,83 mmol) a la mezcla y se continuó agitando a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con una solución ac. 1 N de NaOH y se extrajo dos veces con éter. Los extractos org. se lavaron con una solución ac. 1 N de NaOH (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo restante se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano:EA para dar éster terc-butílico del ácido

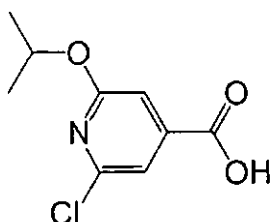
35

2-(2-metil-propenil)-6-vinil-isonicotínico (780 mg) en forma de un aceite incoloro que contenía éster terc-butílico del ácido 2,6-di-(2-metil-propenil)-isonicotínico como impureza; CL-EM: $t_R = 1,01$ min, $[M+1]^+ = 260,14$.

5 b) A una solución del éster terc-butílico del ácido 2-(2-metil-propenil)-6-vinil-isonicotínico anterior (444 mg, 1,71 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió Pd/C (50 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agitó en 1 atm de H_2 a ta durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo restante se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano:EA para dar éster terc-butílico del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (391 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 264,11$.

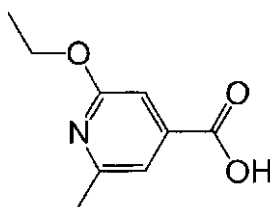
10 c) Una solución de éster terc-butílico del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (391 mg, 1,49 mmol) en HCl ac. 6 N (15 ml) se agitó a 65 °C durante 2 días antes de evaporar el disolvente. El residuo se secó a HV para dar clorhidrato del ácido 2-etil-6-isobutil-isonicotínico (334 mg) en forma de un sólido incoloro, CL-EM: $t_R = 0,58$ min, $[M+1]^+ = 208,04$.

Ácido isonicotínico 10



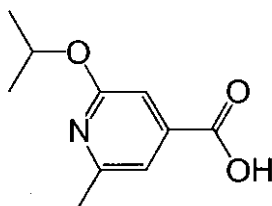
15 A una solución de K-terc-butilato (3,72 g, 33,1 mmol) en isopropanol (20 ml) se le añadió ácido 2,6-dicloro-isonicotínico. La solución incolora y transparente se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con HCl ac. 1 N ac. y se extrajo con éter dietílico (6 x 50 ml). Los extractos org. se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en MeOH, se filtró y el filtrado se evaporó para dar ácido 2-cloro-6-isopropoxi-isonicotínico (380 mg) en forma de un sólido de color beige, CL-EM: $t_R = 0,92$ min, $[M+1]^+ = 215,89$.

Ácido isonicotínico 11



20 A una solución de K-terc-butilato (1,99 g, 17,7 mmol) en EtOH (25 ml), se le añadió ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 7 días. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase ac. se acidificó añadiendo HCl ac. 1 N y después se extrajo tres veces más con éter (3 x 30 ml). Los extractos org. se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de heptano:EA para dar ácido 2-etoxi-6-metil-isonicotínico (237 mg) en forma de un polvo de color blanco, CL-EM: $t_R = 0,60$ min; $[M+1]^+ = 182,24$; RMN 1H (CD_3COD): δ 7,27 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,33 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

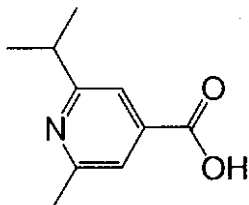
Ácido isonicotínico 12



30

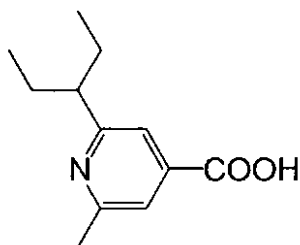
Se preparó ácido 2-isopropoxi-6-metil-isonicotínico, partiendo de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico, de una manera análoga al ácido isonicotínico 11, usando isopropanol como disolvente; CL-EM: $t_R = 0,70$ min, $[M+1]^+ = 196,04$.

Ácido isonicotínico 13



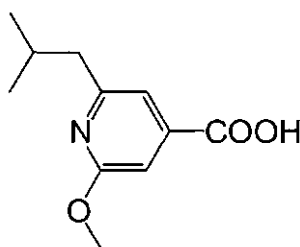
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del ácido 2-metil-6-(2-metil-propil)-isonicotínico, usando 2,4,6-triisopropenil-ciclotriboroxano; CL-EM: $t_R = 0,23$ min; $[M+1]^+ = 180,44$.

Ácido isonicotínico 14



- 10 a) A una suspensión de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (20,0 g, 117 mmol) en isopropanol (80 ml), se le añadió gota a gota H_2SO_4 (5 ml). La mezcla se calentó (40 °C). La mezcla se agitó durante 24 h a ta, después a 90 °C durante 28 h, antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en éter (200 ml), se lavó con una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), seguido de salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar éster isopropílico del ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (21,0 g) en forma de un aceite incoloro que se cristalizó; CL-EM: $t_R = 0,97$ min, $[M+1]^+ = 214,05$.
- 15 b) Una solución de éster isopropílico del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (2,0 g, 9,36 mmol) en dioxano (75 ml) se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir $Pd(dppf)$ (229 mg, 0,281 mmol). A ta, se añadió una solución 0,5 M de bromuro de 1-etil-propilcinc en THF (46,8 ml, 23,4 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h antes de detener la reacción añadiendo agua enfriada con hielo (200 ml). Se formó un precipitado y la mezcla se diluyó con EA (200 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase org. se enfrió y la fase ac. se extrajo con EA (120 ml). Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 a 4:1 de heptano:EA para dar éster isopropílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,6 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+ = 250,14$;
- 20 RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 6 H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,58-1,70 (m, 4 H), 2,51 (s, 3H), 2,55-2,63
- 25 (m, 1H), 5,15 (hept, J = 5,8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).
- c) Una solución de éster etílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,54 g, 6,18 mmol) en HCl ac. al 25% (60 ml) se agitó a 65 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en dioxano y se concentró de nuevo para dar clorhidrato del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metil-isonicotínico (1,70 g) en forma de un sólido de color parduzco; CL-EM: $t_R = 0,62$ min, $[M+1]^+ = 208,52$.

30 Ácido isonicotínico 15



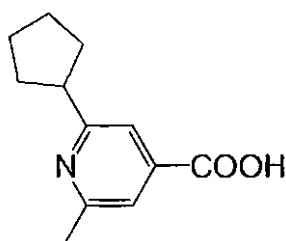
- a) A una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (2,00 g, 10,7 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió H_2SO_4 (2 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 20 h. La solución se enfrió a ta. Se formó un precipitado. El

material sólido se recogió, se lavó con MeOH y se secó para dar éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (1,66 g) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: $t_R = 1,29$ min; $[M+1]^+ = 202,00$.

5 b) A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (1,66 g, 8,23 mmol) en THF seco (50 ml), se le añadió NMP (1,1 ml, 11,5 mmol). La mezcla se enfrió a -74 °C antes de añadir una solución 2 M de cloruro de isobutilmagnesio (7 ml, 14,0 mmol) en THF. Se continuó agitando a -75 °C durante 1 h, antes de calentar la mezcla a 0 °C. La reacción se detuvo añadiendo cuidadosamente agua. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar éster metílico del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico en bruto (1,20 g) en forma de un aceite; CL-EM: $t_R = 1,37$ min; $[M+1]^+ = 224,12$.

10 c) Una solución de éster metílico del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico (1,20 g, 5,38 mmol) en HCl ac. al 25% (60 ml) se agitó a 65 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó a HV para dar clorhidrato del ácido 2-isobutil-6-metoxi-isonicotínico (1,20 g) en forma de un sólido; CL-EM*: $t_R = 0,48$ min, $[M+1]^+ = 210,1$.

Ácido isonicotínico 16

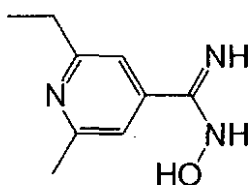


15 a) En una atmósfera de argón, se añadió Pd(dppf) (200 mg, 0,245 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-isonicotínico (4,80 g, 24,0 mmol) en dioxano (60 ml). Una solución de cloruro de ciclopentil cinc (50 ml, 24,0 mmol, solución ~2 M en THF) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h antes de enfriarla a ta , se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos org. se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para dar éster etílico del ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (3,96 g) en forma de un aceite; CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $[M+1]^+ = 234,11$.

20 b) Una solución de éster etílico del ácido 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (3,96 g, 17,0 mmol) en HCl ac. al 25% (50 ml) se agitó a 75 °C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se secó a HV para dar 2-ciclopentil-6-metil-isonicotínico (4,12 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: $t_R = 0,54$ min, $[M+1]^+ = 206,08$.

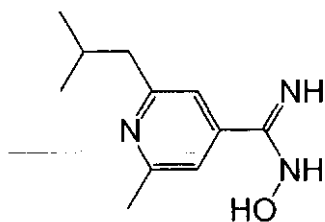
25

2-Etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina



30 El compuesto del título se preparó a partir del ácido isonicotínico 4 de manera análoga a las etapas e) a g) de la preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[2- etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM: $t_R = 0,23$ min; $[M+1]^+ = 180,07$; RMN 1H (d_6 -dmsó): δ 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,70 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 9,88 (s, 1H).

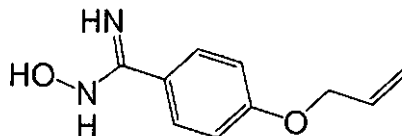
N-Hidroxi-2-isobutil-6-metil-isonicotinamidina



El compuesto del título se preparó a partir del ácido isonicotínico 6, de manera análoga a las etapas e) a g) de la

preparación de éster etílico del ácido 3-[2- etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM: $t_R = 0,52$ min; $[M+1]^+ = 208,12$; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,68 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,91 (s a, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H).

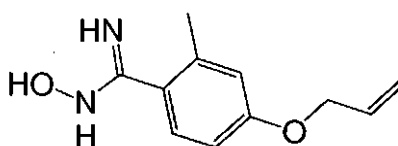
4-Aliloxi-N-hidroxi-benzamidina



5

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina mediante alilación de 4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado, seguido de transformación del nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,59$ min, $[M+1]^+ = 193,58$.

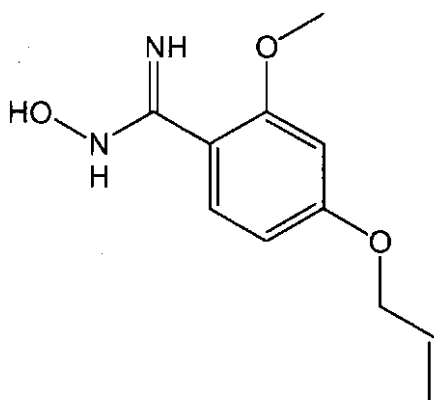
4-Aliloxi-N-hidroxi-2-metil-benzamidina



10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina, partiendo de 4-hidroxi-2-metil-benzaldehído disponible en el mercado; CL-EM: $t_R = 0,62$ min, $[M+1]^+ = 207,10$; RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 20,72, 68,91, 104,72, 112,75, 116,45, 118,32, 118,53, 132,25, 134,19, 144,09, 161,71.

4-Aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina

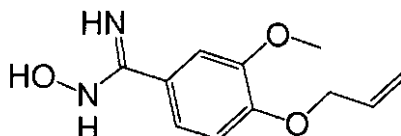


15

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído disponible en el mercado, siguiendo procedimientos bibliográficos (referencias citadas para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,64$ min; $[M+1]^+ = 223,24$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 9,33 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

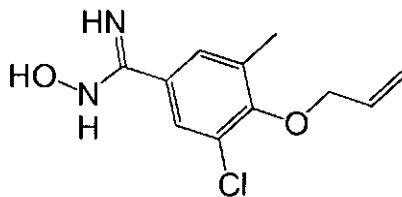
20

4-Alil-N-hidroxi-3-metoxi-benzamidina

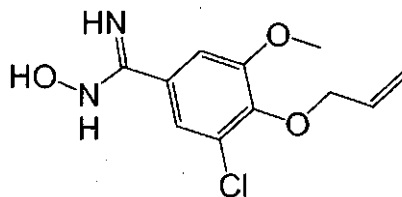


25

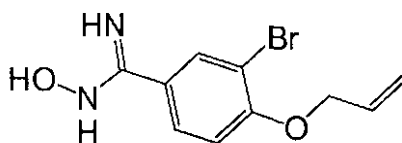
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina mediante alilación de 4-hidroxi-3-metoxi-benzonitrilo disponible en el mercado, seguido de transformación del nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,59$ min, $[M+1]^+ = 223,18$.

4-Aliloxi-3-cloro-N-hidroxi-5-metil-benzamidina

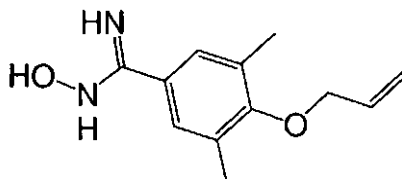
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina, partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metilbenzaldehído disponible en el mercado; CL-EM: $t_R = 0,69$ min, $[M+1]^+ = 241,10$.

5 **4-Aliloxi-3-cloro-N-hidroxi-5-metoxi-benzamidina**

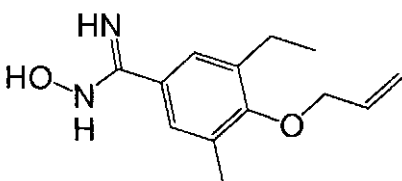
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina mediante alilación de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo disponible en el mercado, seguido de transformación del nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,69$ min, $[M+1]^+ = 257,26$, RMN 1H (CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H), 4,65 (dt, J = 6,0, 1,3 Hz, 2H), 5,26-5,30 (m, 1H), 5,36-5,42 (m, 1H), 6,04-6,15 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

4-Aliloxi-3-bromo-N-hidroxi-benzamidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina mediante alilación de 3-bromo-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado, seguido de transformación del nitrilo en la hidroxiamidina; CL-EM: $t_R = 0,68$ min, $[M+1]^+ = 270,96$.

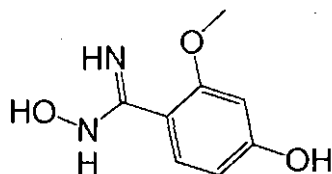
4-Aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina

El compuesto del título se preparó mediante alilación de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el mercado con bromuro de alilo, en presencia de NaOH en isopropanol a ta. Después, el nitrilo se transformó en la hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos bibliográficos (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); RMN 1H (CD₃OD): δ 7,27 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,31 (dt, J = 5,6, 1,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 6 H).

4-Aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina

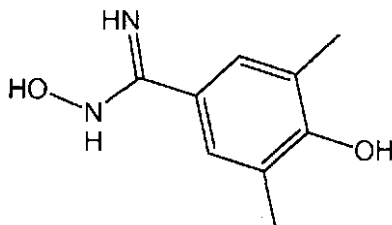
5 El compuesto del título se preparó mediante alilación de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído, que se preparó a partir de 2-etil-6-metil-fenol siguiendo procedimientos bibliográficos (véase, 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina). Después, el aldehído se transformó en la hidroxiamidina correspondiente de acuerdo con procedimientos bibliográficos (véase, 3-etil-4,N- dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,72$ min; $[M+1]^+ = 235,09$; RMN 1H (CD_3OD): δ 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,43 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,81 (s a, 3H), 4,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,67 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 4 H).

4,N-Dihidroxi-2-metoxi-benzamidina



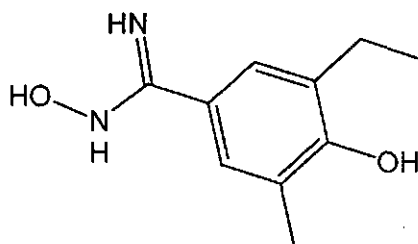
10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído disponible en el mercado de manera análoga a 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina; CL-EM: $t_R = 0,42$ min; $[M+1]^+ = 183,04$.

4,N-Dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina



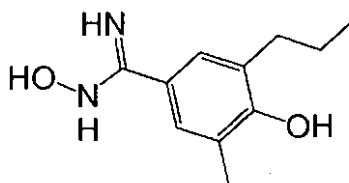
15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con procedimientos bibliográficos (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); RMN 1H (CD_3OD): δ 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

3-Etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-etil-6-metil-fenol disponible en el mercado, siguiendo procedimientos bibliográficos (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); CL-EM: $t_R = 0,55$ min; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 9,25 (s a, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

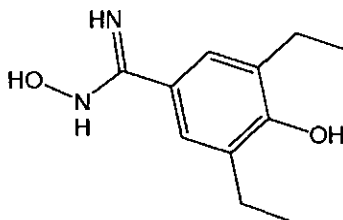
4,N-Dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamidina



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-6-propil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a procedimientos bibliográficos (por ejemplo, B. Roth y col. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil- benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,54$ min; $[M+1]^+ = 209,43$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 0,90 (t,

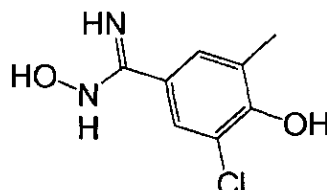
J = 7,3 Hz, 3H), 1,48-1,59 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

3,5-Dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina



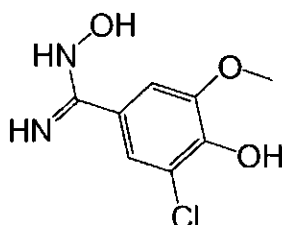
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,6-dietilanilina disponible en el mercado siguiendo procedimientos bibliográficos (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, J. Org. Chem. 22 (1957) 639-642; y bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,60$ min; $[M+1]^+ = 209,46$.

3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina



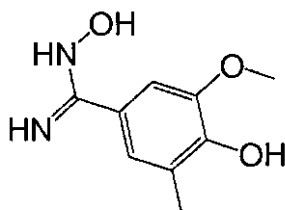
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-6-metil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a procedimientos bibliográficos (por ejemplo, B. Roth y col. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; y bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído: CL-EM: $t_R = 0,49$ min; $[M+1]^+ = 201,00$; RMN 1H δ 2,24 (s, 2H), 2,35 (s, 4 H), 5,98 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H); 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina: RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 2,21 (s, 3H), 5,72 (s a, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H).

15 3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina

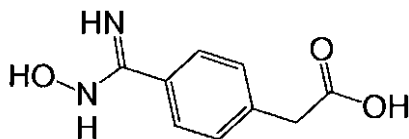


- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído disponible en el mercado de manera análoga a la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,49$ min; $[M+1]^+ = 216,96$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 3,84 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,58 (s a, 1H).

4,N-Dihidroxi-3-metoxi-5-metil-benzamidina

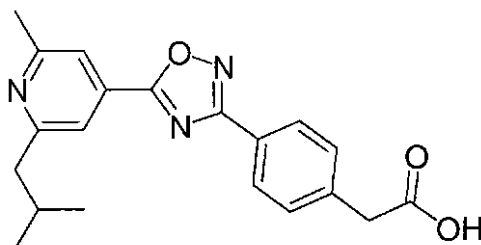


- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-6-metil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a procedimientos bibliográficos (por ejemplo, B. Roth y col. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; y bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: $t_R = 0,50$ min; $[M+1]^+ = 197,23$.

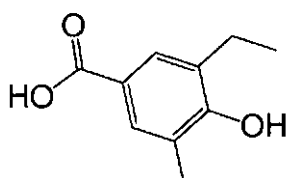
Ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético

5 a) A una solución de (4-cianofenil)acetato de metilo (4,00 g, 27,8 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (3,17 g, 45,7 mmol) y NaHCO₃ (3,84 g, 45,7 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C durante 18 h antes de filtrarla, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se secó para dar [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetato de metilo (3,67 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,0 min, [M+1]⁺ = 209,05.

10 b) Una solución de [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetato de metilo (3,67 g, 17,6 mmol) en HCl ac. al 25% (15 ml) se agitó a 65 °C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó al alto vacío para dar ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético (3,80 g, probablemente en forma de clorhidrato) en forma de un sólido de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,34 min, [M+1]⁺ = 195,05.

Ácido {4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético

15 El compuesto del título se preparó partiendo del ácido isonicotínico 6 y ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético de manera análoga al Ejemplo 10; CL-EM: t_R = 0,81 min, [M+1]⁺ = 351,12.

Ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico

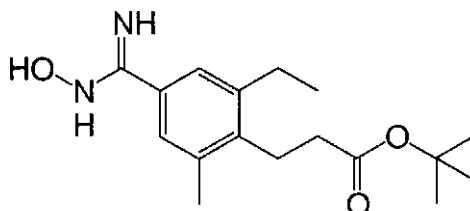
20 a) A una solución enfriada con hielo de H₂SO₄ (150 ml) en agua (250 ml) se le añadió 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución se trató con hielo (150 g) antes de añadir gota a gota una solución de NaNO₂ (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió H₂SO₄ ac. al 50% (200 ml) y se continuó agitando a ta durante 18 h. La mezcla se extrajo con DCM, los extractos org. se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para dar 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) en forma de un aceite de color carmesí; CL-EM: t_R = 0,89 min; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

30 b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametileno tetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y agua (14 ml) se calentó a 115 °C. EL agua se retiró por destilación a 117 °C y se recogió con un aparato Dean-Stark. Después, el separador de agua se reemplazó por un condensador de reflujo y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA. El extracto org. se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El sólido restante se disolvió en EA y se trató con heptano para iniciar la cristalización. El material sólido se recogió y se secó para dar 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) en forma de un polvo cristalino e incoloro, RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s a, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

35 c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (78,8 g, 0,48 mol) en DMSO (585 ml) se le añadió una solución de NaH₂PO₄ dihidrato (17,3 g, 0,144 mol) en agua (160 ml) durante un periodo de 13 min. La mezcla se agitó a ta y se añadió una solución de NaClO₂ (65,17 g, 0,577 mol) en agua (160 ml) mientras la mezcla se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir una segunda porción de NaClO₂ (43,44 g,

0,480 mol) en agua (100 ml) mientras la temperatura se mantenía entre 25 y 40 °C con un baño de hielo. La suspensión de color amarillo se agitó a ta durante 24 h antes de acidificarse con HCl ac. al 32% a pH 2-3. La mezcla se extrajo con TBME (250 ml), el extracto org. se lavó con agua, y los lavados se extrajeron de nuevo con TBME. El disolvente de los extractos org. se evaporó para dar ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico en bruto (80,3 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidóil)-6-metil-fenil]-propiónico



a) A una solución de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (80,3 g, 0,446 mol) en DMF (500 ml), se le añadió KHCO_3 (53,5 g, 0,535 mol), seguido de bromuro de bencilo (114,3 g, 0,668 mol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h antes de enfriarse a ta, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con TBME (2 x 250 ml). Los extractos org. se lavaron con agua y después se concentraron. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 19:1 a 9:1 de heptano:EA para dar éster bencilico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (108,5 g) en forma de un sólido de color beige; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,68 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

b) A una solución de éster bencilico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (97,5 g, 0,361 mol) y piridina (57,1 g, 0,721 mol) en DCM (1000 ml), una solución de anhídrido trifluorometanesulfónico (122,1 g, 0,433 mol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 h antes de lavarla con HCl ac. 2 N (500 ml), seguido de agua (500 ml). El extracto org. se concentró y se secó para dar ácido 3-etil-5-metil-4-trifluorometanesulfonilo-benzoico (140,5 g) en forma de un aceite de color naranja; RMN ^1H δ 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,35-7,50 (m, 5 H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

c) A una solución de ácido 3-etil-5-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzoico (10,0 g, 25 mmol), se le añadieron acrilato de terc-butilo (6,37 g, 50 mmol), NEt_3 (5,03 g, 50 mmol) y DPPP (0,82 g, 2 mmol) en DMF (100 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,45 g, 2 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 h antes de enfriarse a ta, se filtró sobre un lecho de celite. El lecho se lavó con TBME (250 ml) y agua (500 ml) y se añadió al filtrado. Las fases se separaron y la fase org. se lavó dos veces con agua (2 x 500 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. Al producto se le añadió EtOH (100 ml). Se formó una suspensión espesa. El material sólido se recogió, se lavó con EtOH enfriado con hielo (10 ml) para dar éster bencilico del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-etil-5-metil-benzoico (3,8 g) en forma de un sólido blanquecino.

d) A una solución de éster bencilico del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-etil-5-metil-benzoico (10,0 g, 26 mmol) en THF (100 ml), se le añadió Pd/C (0,5 g, Pd al 20%) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 48 h en 1 atm de H_2 . El catalizador se retiró por filtración sobre un lecho de celite y el filtrado se concentró a sequedad para dar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil- etil)-3-etil-5-metil-benzoico (7,64 g) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 9 H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

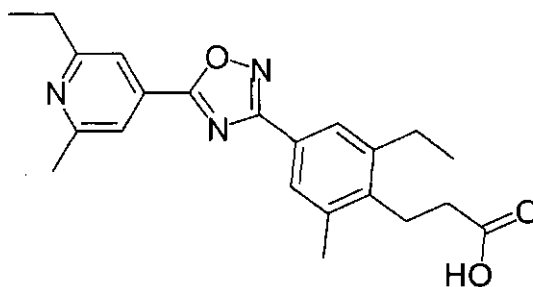
e) A una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-etil-5-metil-benzoico (36,0 g, 123 mmol) en isopropanol (400 ml), se le añadió HOBt (18,3 g, 135 mmol), seguido de EDC HCl (27,1 g, 142 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de añadir amoniaco ac. (69 ml de solución al 25%). Se continuó agitando durante 1 h antes de diluir la mezcla con DCM (500 ml) y lavar con una solución ac. semi sat. de NaHCO_3 (3 x 400 ml), seguido de agua (400 ml). El extracto org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con TBME (250 ml). El material sólido se recogió, se lavó con más cantidad de TBME (50 ml) y se secó a alto vacío para dar éster terc-butílico del ácido 3-(4-carbamóil-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (31,91 g) en forma de un sólido de color blanco.

f) A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(4-carbamóil-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (30,0 g, 103 mmol) y NEt_3 (31,3 g, 309 mmol) en DCM (300 ml), se le añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (23,8 g, 113 mmol). La reacción exotérmica se mantuvo por debajo de 5 °C con refrigeración. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se lavó dos veces con agua (2 x 300 ml) y el extracto org. se evaporó a sequedad para dar éster terc-butílico del ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (28,4 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; RMN ^1H δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,48 (s, 9 H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95-3,02 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

g) Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (37,0 g, 135 mmol),

clorhidrato de hidroxilamina (14,1 g, 203 mmol) y NEt_3 (27,4 g, 271 mmol) en MeOH (400 ml) se calentó a reflujo durante 7 h antes de enfriarse a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de isopropilo (500 ml) y se lavó dos veces con agua (500 ml). El extracto org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se secó para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (40,8 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido; RMN ^1H δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 9 H), 2,33-2,41 (m, 5 H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,28 (s, 2H).

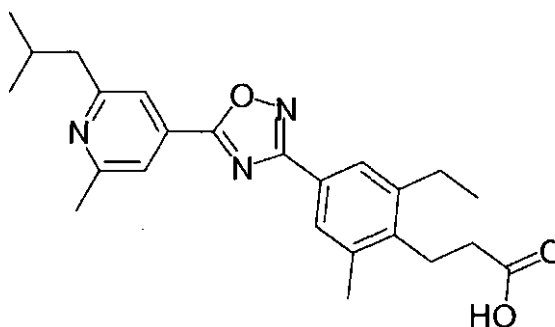
Ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico



a) A una solución de ácido isonicotínico 4 (100 mg, 0,496 mmol) y DIPEA (193 mg, 1,49 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió PyBOP (273 mg, 0,525 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (152 mg, 0,496 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de diluirse con agua y una solución ac. de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo dos veces con éter. Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el intermedio de éster de hidroxiamidina en bruto (420 mg); CL-EM: t_R = 0,90 min, $[\text{M}+1]^+$ = 454,47. Este material se disolvió en dioxano y después se agitó a 80 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico en bruto; CL-EM: t_R = 1,07 min, $[\text{M}+1]^+$ = 436,25.

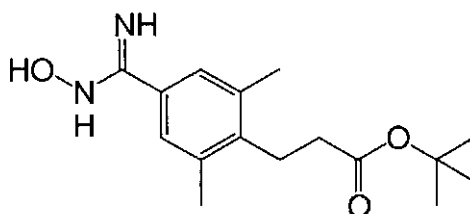
b) Una solución del éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico anterior en HCl ac. 6 N (10 ml) se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en MeCN. El material sólido se recogió, se lavó con más cantidad de MeCN y se secó a alto vacío para dar ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico (135 mg) en forma de un polvo de color blanco; CL-EM: t_R = 0,86 min, $[\text{M}+1]^+$ = 380,13.

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



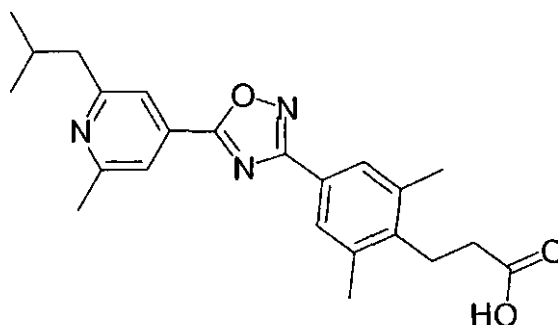
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico, partiendo del ácido isonicotínico 6 y éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM: t_R = 0,93 min, $[\text{M}+1]^+$ = 408,22.

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico



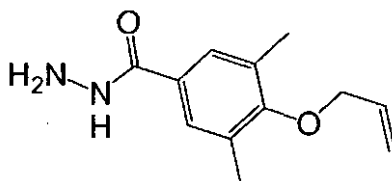
El compuesto del título se preparó partiendo de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo, siguiendo las etapas b), c), d) y g) de la preparación de éster terc-butílico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM: $t_R = 0,75$ min, $[M+1]^+ = 293,09$.

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



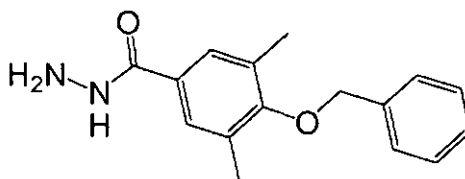
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico, partiendo de ácido 3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico y ácido el isonicotínico 6; CL-EM: $t_R = 0,89$ min, $[M+1]^+ = 394,11$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,40 (s, 6 H), 2,76 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 4 H), 3,65-3,74 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

Hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico



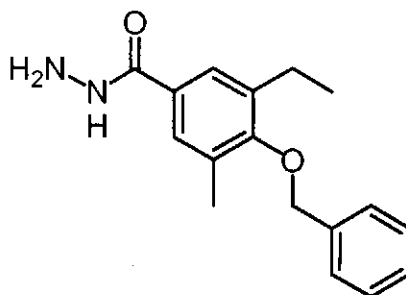
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico; CL-EM: $t_R = 0,71$ min, $[M+1]^+ = 221,20$; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 2,22 (s, 6 H), 4,28-4,33 (m, 2H), 4,39 (s a, 2H), 5,20-5,27 (m, 1H), 5,37-5,46 (m, 1H), 6,00-6,14 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 9,55 (s, 1H).

Hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico

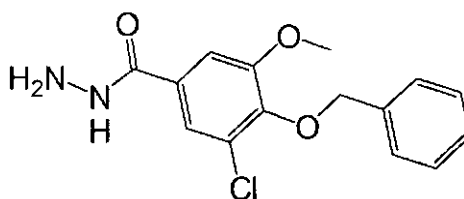


20 A una solución de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (10,9 g, 42,5 mmol) en $CHCl_3$ (140 ml) se le añadió cloruro de tionilo (33,1 g, 278 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en THF (300 ml) y después se añadió a una solución enfriada (-78 °C) de hidrazina 1 M en THF (175 ml). La mezcla se calentó lentamente a ta durante 15 h, se diluyó con éter (150 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (5 x 50 ml). Los extractos org. combinados se lavaron con KOH ac. al 33%, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice de fase inversa, eluyendo con agua/MeOH para dar el compuesto del título (2,97 g) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+1]^+ = 271,41$.

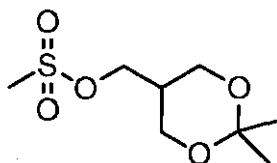
25

Hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico

- 5 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol, preparada a partir de 2-etil-6-metil-fenol de acuerdo con la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida) en MeCN (350 ml), se le añadieron K_2CO_3 (58,7 g, 0,425 mol) y bromuro de bencilo (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h antes de enfriarla a ta, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos org. se lavaron con y se concentraron para dar 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído en bruto (45 g) en forma de un aceite de color naranja. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,31-7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).
- 10 b) A una mezcla de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (132 g, 0,519 mol) y 2-metil-2-buteno (364 g, 5,19 mol) en terc-butanol (1500 ml), se le añadió una solución de NaH_2PO_4 dihidrato (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 ml). A esta mezcla, se le añadió en porciones $NaClO_2$ (187,8 g, 2,08 mol). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 30 °C y se observó desprendimiento de gas. Después de completar la adición, la mezcla bifásica de color naranja se agitó bien durante 3 h antes de diluirla con TBME (1500 ml). La fase org. se separó y se lavó con una solución ac. al 20% de NaHS (1500 ml) y agua (500 ml). Después, la fase org. se extrajo tres veces con NaOH 0,5 N (1000 ml), la fase ac. se acidificó con HCl ac. al 25% (500 ml) y se extrajo dos veces con TBME (1000 ml). Estos extractos org. se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico; RMN 1H (D_6 -DMSO): δ 1,17(t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,34-7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2H), 12,70 (s, 1H).
- 20 c) Se convirtió ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico en hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico, siguiendo la etapa c) de la preparación de hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetilbenzoico; CL-EM: t_R = 0,82 min, $[M+1]^+$ = 285,44.

Hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxi-benzoico

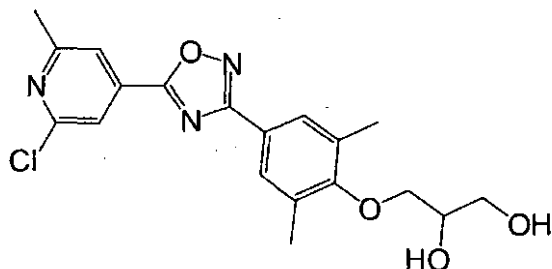
- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído; CL-EM: t_R = 0,82 min, $[M+1]^+$ = 307,01.

2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos dados en B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709.

Preparación de Ejemplos

Ejemplo 1

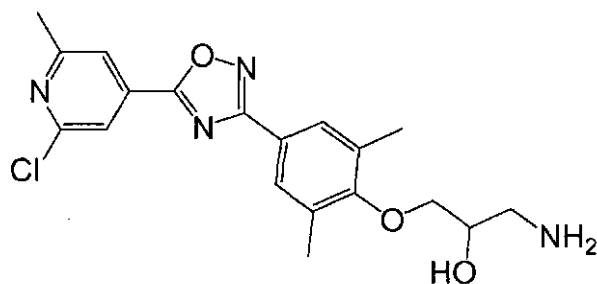


5 a) Una solución de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (227 mg, 1,33 mmol), PyBOP (700 mg, 1.34 mmol), DIPEA (860 mg, 6.64 mmol) y 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (410 mg, 1,86 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con HCl ac. 1 N (2 x 25 ml), una solución ac. 1 N de KHSO₄ (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por MPLC sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EA en heptano para dar ácido (4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidin)éster del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (142 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1]⁺ = 374,10.

10 b) Una solución de (4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) éster del ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (142 mg, 0,38 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó para dar 4-[3-(4-aliloxi-3,5- dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-cloro-6-metil-piridina (137 mg) en forma de un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 1,22 min, [M+1]⁺ = 356,35.

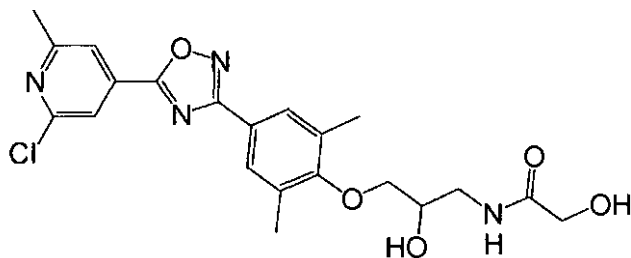
15 c) A una solución de 4-[3-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-cloro-6-metil-piridina (137 mg, 0,385 mmol) en acetona (6 ml) y agua (1 ml), se le añadió NMO (385 mg, 2,80 mmol), seguido de OsO₄ (48 mg, 0,189 mmol, 2,5% en terc-butanol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de diluirse con una solución ac. 1 N de KHSO₄ y extraerse con éter (3 x 50 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una muestra (10 mg) del producto (146 mg) se purificó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con 1:3 de heptano:EA para dar (RS)-3-{4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol (5 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: t_R = 0,95 min, [M+1]⁺ = 390,10.

Ejemplo 2

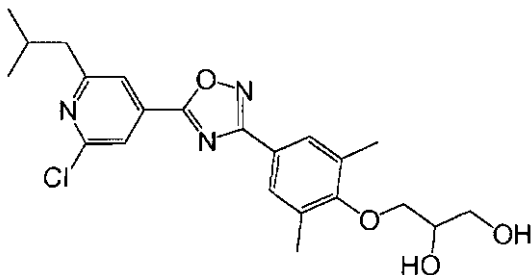


25 A una solución de (RS)-3-{4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil- fenoxi}-propano-1,2-diol (134 mg, 0,345 mmol) en THF (5 ml), se le añadió DIPEA (89 mg, 0,69 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (43 mg, 0,379 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h antes de añadir NH₃ 7 M en MeOH (1,2 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h antes de retirar el disolvente al vacío para dar (RS)-1-amino-3-{4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en bruto en forma de una resina de color beige; CL-EM: t_R = 0,80 min, [M+1]⁺ = 388,96.

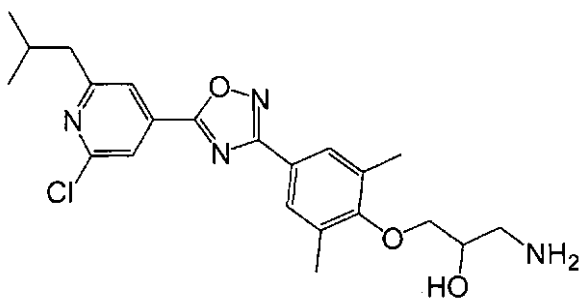
30

Ejemplo 3

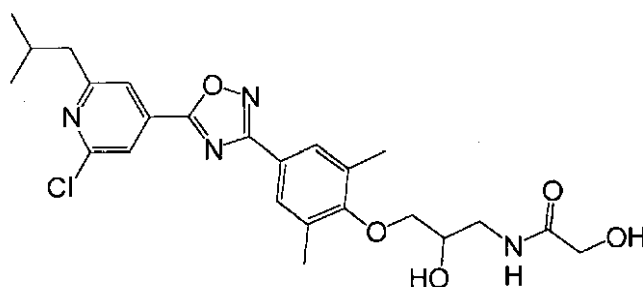
5 A una solución de (RS)-1-amino-3-(4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil-
 propan-2-ol (134 mg, 0,345 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron ácido glicólico (54 mg, 0,707 mmol) y DIPEA (132
 mg, 1,02 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió TBTU (134 mg, 0,416 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante
 1 h, después a ta durante 16 h antes de diluirse con EA (250 ml), se lavó con una solución ac. 1 N de NaOH (3 x 25 ml),
 KHSO₄ ac. 1 N (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se
 purificó por HPLC prep. para dar
 10 N-((RS)-3-(4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida (23 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: t_R = 0,91 min, [M+1]⁺ = 447,44.

Ejemplo 4

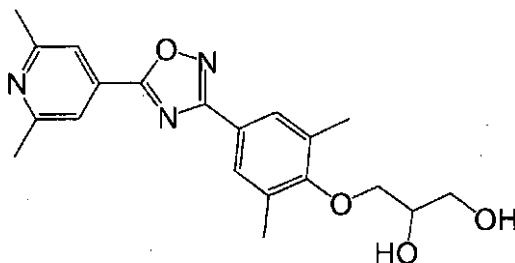
Se preparó (RS)-3-(4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propano- 1,2-diol de
 manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 432,15.

15 Ejemplo 5

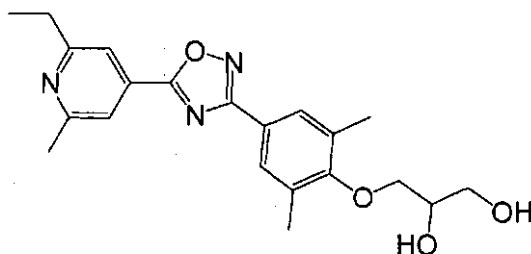
Se preparó (RS)-1-Amino-3-(4-[5-(2-cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil- propan-2-ol
 de manera análoga al Ejemplo 2; CL-EM: t_R = 0,91 min, [M+1]⁺ = 431,38.

Ejemplo 6

Se preparó N-((RS)-3-{4-[5-(2-cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil-2-hidroxi-propil)-2-hidroxiacetamida de una manera análoga al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 1,01$ min, $[M+1]^+ = 489,26$.

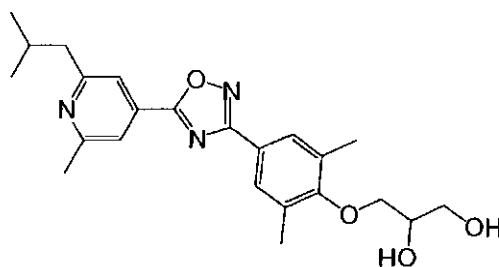
5 **Ejemplo 7**

Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 1,01$ min, $[M+1]^+ = 489,26$.

Ejemplo 8

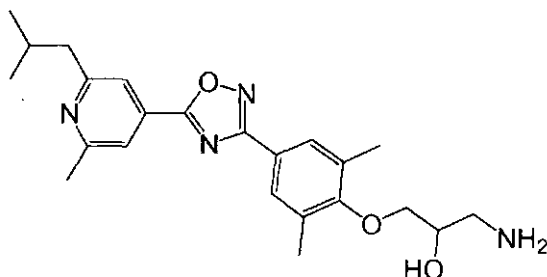
10

Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,73$ min; $[M+1]^+ = 383,45$; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), (7,73 (s, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 3,81-3,98 (m, 4 H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,78 (s a, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 6 H), 2,15 (s a, 1H), 1,42-1,36 (m, 3H).

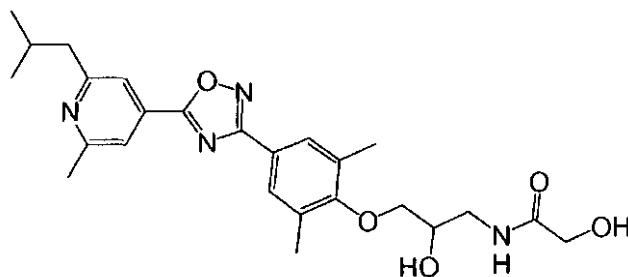
15 **Ejemplo 9**

Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+1]^+ = 412,15$; RMN 1H (CD_3OD): δ 7,85 (s, 1H), 7,83 (s, 2H),

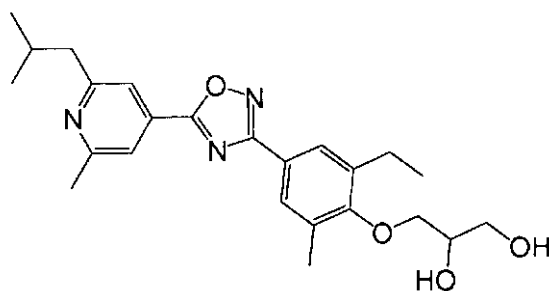
7,79 (s, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 6 H), 2,14 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

Ejemplo 10

- 5 Se preparó (RS)-1-amino-3-(4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 2; CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $[M+1]^+ = 411,20$.

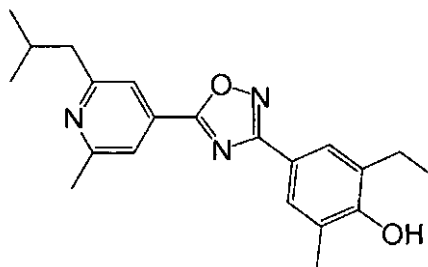
Ejemplo 11

- 10 Se preparó 2-hidroxi-N-((RS)-2-hidroxi-3-(4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida de una manera análoga al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+ = 469,32$.

Ejemplo 12

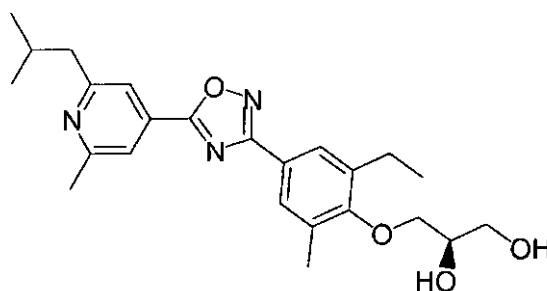
- 15 Se preparó (RS)-3-(2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+1]^+ = 426,16$; RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 14,8, 16,4, 22,4, 22,9, 24,6, 29,2, 47,5, 63,7, 71,0, 73,8, 118,1, 118,2, 122,4, 126,6, 128,3, 131,4, 131,7, 137,7, 157,4, 159,4, 162,7, 168,9, 174,3.

Ejemplo 13



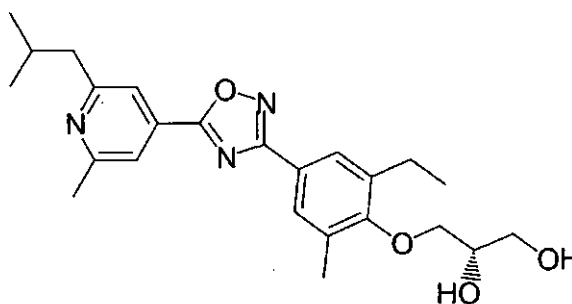
5 A una solución de clorhidrato del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico (2,18 g, 9,53 mmol) y DIPEA (3,69 g, 28,6 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió TBTU (3,67 g, 11,44 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir 3,5-dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina (1,85 g, 9,53 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El (3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina)éster del ácido 2-isobutil-6-metil-isonicotínico en bruto (CL-EM: t_R = 0,79 min, [M+1]⁺ = 370,06) se disolvió en dioxano (50 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para dar 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (1.97 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,93 min; [M+1]⁺ = 352,16; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,85 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,05 (s a, 1H), 2,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (hept, J = 7,5 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 14



15 A una solución de 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (200 mg, 0,569 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (3 ml), se le añadió (R)-3-cloro-1,2-propanodiol (252 mg, 2,28 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h antes de añadir otra porción de (R)-3-cloro-1,2-propanodiol (252 mg, 2,28 mmol). Se continuó agitando a 60 °C durante 6 días. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con EA para dar 3-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-(R)-propano-1,2-diol (40 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,84 min; [M+1]⁺ = 426,16; RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

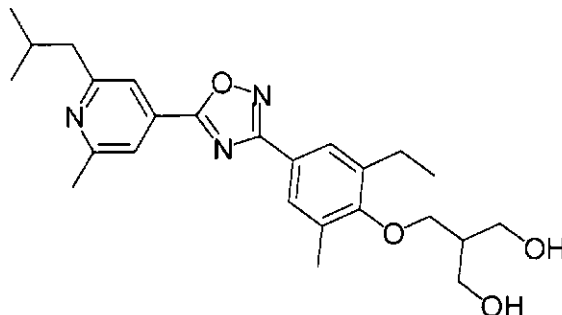
25 Ejemplo 15



Se preparó 3-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-(S)-propano-1,2-diol de

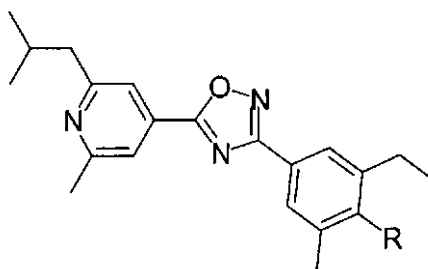
una manera análoga al Ejemplo 14 usando (S)-3-cloro-1,2-propanodiol como agente de alquilación; CL-EM: $t_R = 0,84$ min, $[M+1]^+ = 426,13$.

Ejemplo 16



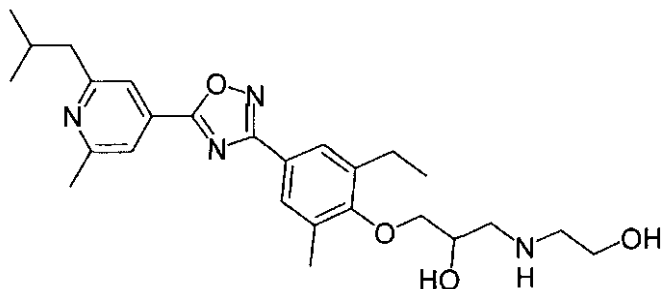
- 5 A una solución de 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (200 mg, 0,569 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (3 ml), 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (290 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. El extracto org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con 3:1 de heptano:EA para dar
- 10 4-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-5-metilfenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-2-isobutil-6-metil-piridina, que se disolvió en THF (5 ml), agua (0,5 ml) y TFA (0,25 ml). La solución se agitó a ta durante 1 h antes de evaporar el disolvente. El residuo restante se separó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con DCM que contenía 10% de MeOH para dar 2-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol (20 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 0,86$ min, $[M+1]^+ = 440,12$.

15 Ejemplos 17 a 19



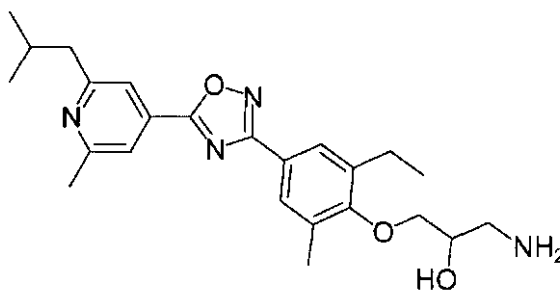
Los siguientes ejemplos se prepararon mediante alquilación de 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol, de manera análoga al Ejemplo 14 con el agente de alquilación adecuado.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
17		0,91	396,18
18		0,94	410,14
19		0,78	423,26

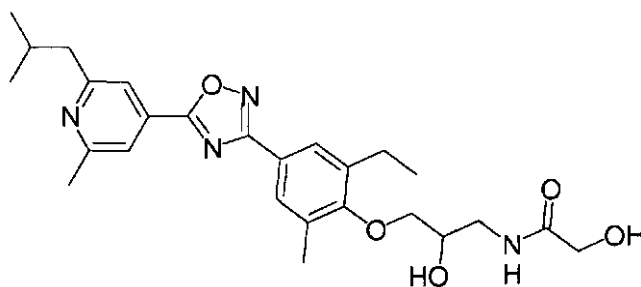
Ejemplo 20

5 a) De manera análoga al Ejemplo 14, se alquiló 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol con epiclorhidrina para dar (RS)-4-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutil-6-metil-piridina, en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,00$ min, $[M+1]^+ = 408,18$.

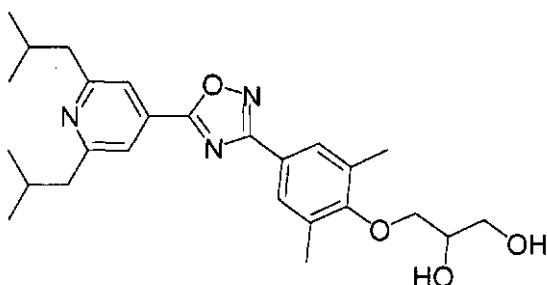
10 b) Una solución del epóxido anterior (60 mg, 0,147 mmol) y etanolamina (36 mg, 0,589 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO_3 ac. sat. El extracto org. se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con DCM que contenía 5% de MeOH para dar (RS)-1-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-3-(2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol (61 mg) en forma de un sólido de color amarillo; CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $[M+1]^+ = 469,64$.

Ejemplo 21

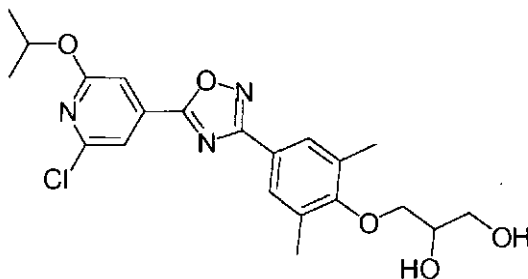
Se preparó (RS)-1-amino-3-[2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 2; CL-EM: $t_R = 0,74$ min, $[M+1]^+ = 425,21$.

15 **Ejemplo 22**

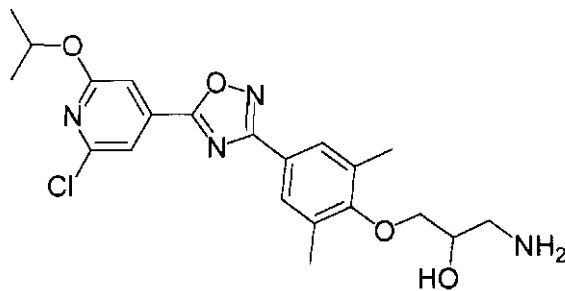
Se preparó N-((RS)-3-[2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxiacetamida a partir del Ejemplo 21 de manera análoga Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 0,81$ min, $[M+1]^+ = 483,21$;

Ejemplo 23

Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2,6-diisobutyl-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+ = 454,21$.

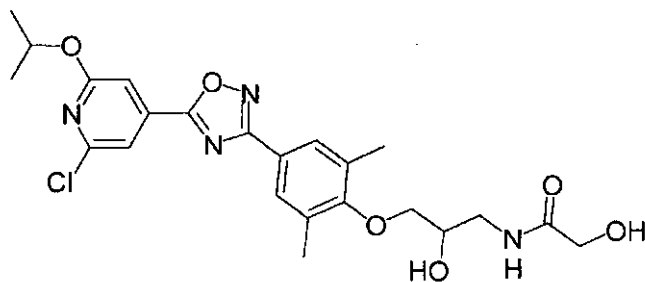
5 **Ejemplo 24**

Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+ = 434,46$.

Ejemplo 25

10

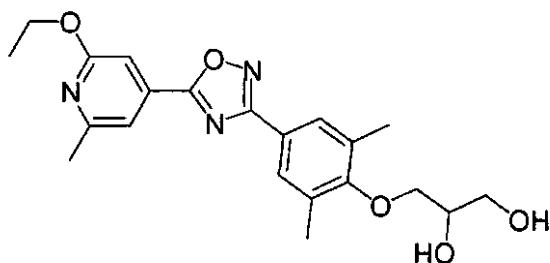
Se preparó (RS)-1-amino-3-{4-[5-(2-cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 2; CL-EM: $t_R = 0,94$ min, $[M+1]^+ = 433,36$.

Ejemplo 26

15 Se preparó N-((RS)-3-{4-[5-(2-cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxiopropil)-2-hidroxiacetamida de una manera análoga al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 1,04$ min;

$[M+1]^+ = 491,18$; RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,76 (s, 2H), 7,58 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,33 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 13,6, 4,8$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 6H).

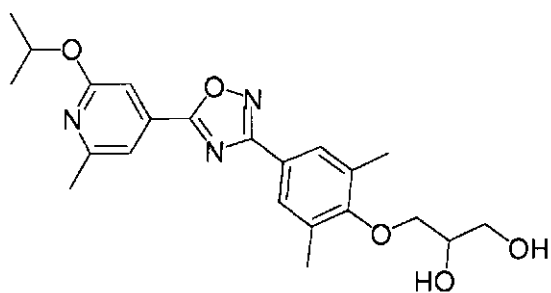
Ejemplo 27



5

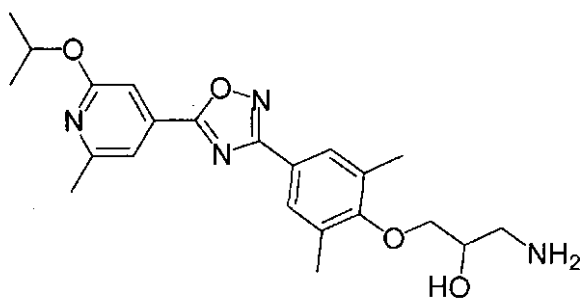
Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 400,48$, RMN ^1H (CDCl_3): 7,85 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,43 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 28



Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 1; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 414,04$.

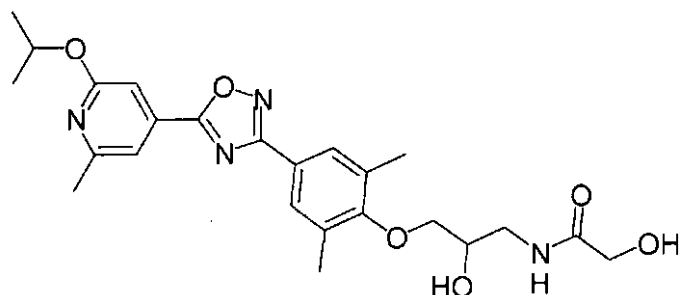
Ejemplo 29



15

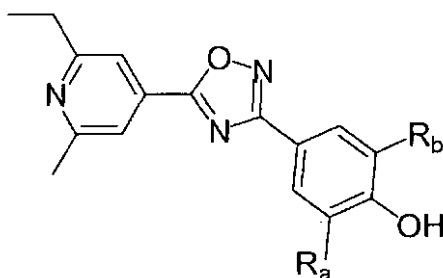
Se preparó (RS)-1-amino-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 2; CL-EM: $t_R = 0,87$ min, $[M+1]^+ = 413,10$.

Ejemplo 30



5 Se preparó 2-hidroxi-N-((RS)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida de una manera análoga al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+1]^+ = 471,21$; RMN 1H (CD_3OD): δ 7,80 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,37 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 13,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplos 31 a 36



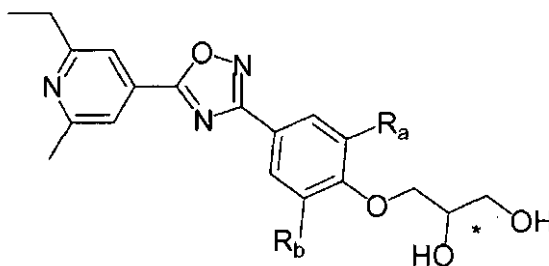
10 Los siguiente ejemplos se prepararon análogamente al Ejemplo 10, partiendo del ácido isonicotínico 4 y las N-hidroxibenzamidas adecuadas.

Ejemplo	R _a	R _b	CL-EM	
			t ^R [min]	[M+H] ⁺
31	CH ₃	CH ₃	0,83	310,11
32	CH ₃	CH ₂ CH ₃	0,86	324,44
33	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0,90	338,10
34	CH ₃	Cl	0,63*	329,83
35	Cl	OCH ₃	0,82	346,02
36	CH ₃	OCH ₃	0,82	326,08

Ejemplo 34

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,94 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Ejemplos 37 a 44



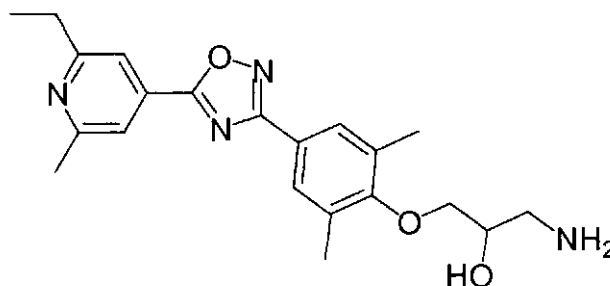
Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 14 usando (R)- o (S)-3-cloro-1,2-propanodiol.

Ejemplo	R ^a	R _b	*Quiralidad	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
37	CH ₃	CH ₃	R	0,86*	384,24
38	CH ₃	CH ₂ CH ₃	R	0,90*	398,22
39	CH ₃	Cl	R	0,77	404,05
40	Cl	OCH ₃	R	0,75	420,09
41	CH ₃	CH ₃	S	0,87*	384,23
42	CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	0,90*	398,22
43	CH ₃	Cl	S	0,77	404,05
44	Cl	OCH ₃	S	0,76	420,06

5 Ejemplo 44

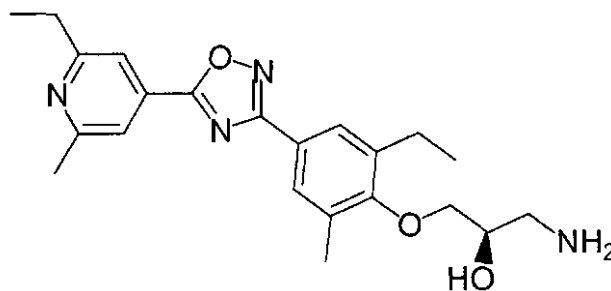
RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,88 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,60 (t a, J = 5,5 Hz), 4,85 (d a, J = 4,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplo 45



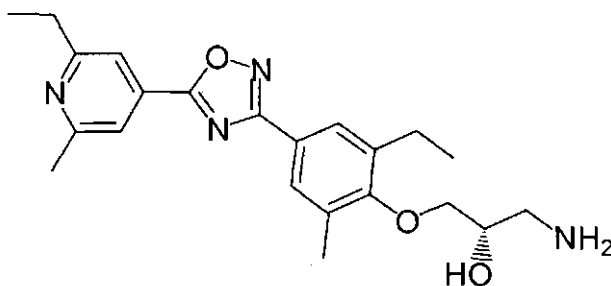
10

Se preparó (RS)-1-amino-3-{4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 2 partiendo del ácido isonicotínico 4 y 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM: t_R = 0,65 min.

Ejemplo 46

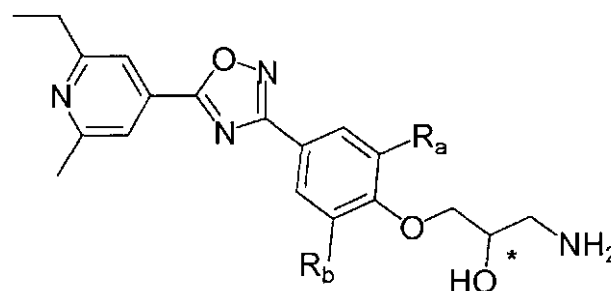
5 a) A una solución de 2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (150 mg, 0,464 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron PPh_3 (146 mg, 0,57 mmol) y (S)-glicidol (52 mg, 0,696 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir DEAD (303 mg, 0,696 mmol, 320 μl de una solución al 40% en tolueno). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre placas de TLC prep. con 1:1 heptano:EA para dar (R)-2-etil-4-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridina (201 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM*: $t_R = 1,10^*$ min; $[\text{M}+1]^+ = 380,42$.

10 b) Una solución de (R)-2-etil-4-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridina (201 mg, 0,531 mmol) en NH_3 7 N en MeOH (20 ml) se agitó a 65 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a HV para dar (R)-1-amino-3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3- il]-6-metil-fenoxil-propan-2-ol (183 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 0,69$ min; $[\text{M}+1]^+ = 397,18$.

Ejemplo 47

15 a) A una solución de 2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (89 mg, 0,276 mmol) en NaOH ac. 3 N (1 ml) e isopropanol (4 ml), se le añadió (R)-epiclorhidrina (142 mg, 1,53 mmol) . La mezcla se agitó a ta durante 24 h antes de añadir otra porción de (R)-epiclorhidrina (142 mg, 1,53 mmol). Se continuó agitando durante 24 h más a ta. La mezcla se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con NaOH ac. 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar (S)-2-etil-4-[3-(3-
20 etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridina en bruto; CL-EM*: $t_R = 1,11^*$ min; $[\text{M}+1]^+ = 380,24$.

b) Se trató (S)-2-etil-4-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridina con amoniaco en MeOH como se ha descrito en el Ejemplo 46 etapa b) para dar (R)-1-amino-3-[2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol.

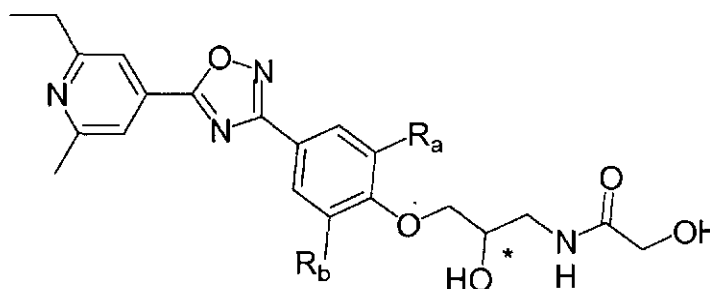
25 Ejemplos 48 a 54

Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 46 o 47.

Ejemplo	R ^a	R _b	*Quiralidad	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
48	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	rac.	0,71	411,07
49	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	S	1,17*	411,14
50	CH ₃	Cl	R		
51	CH ₃	Cl	S		
52	Cl	OCH ₃	R	0,68	418,95
53	Cl	OCH ₃	S	0,67	418,99
54	CH ₃	OCH ₃	rac.	0,66	399,10

Ejemplo 52

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 4 H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplos 55 a 64

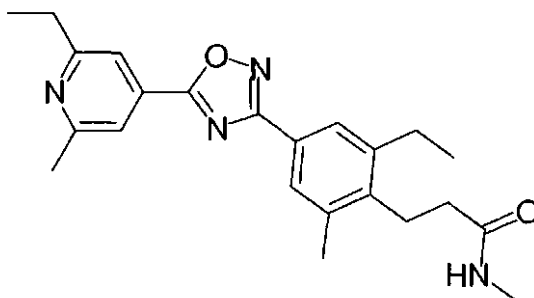
5

Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3 tratando las aminas correspondientes con ácido glicólico.

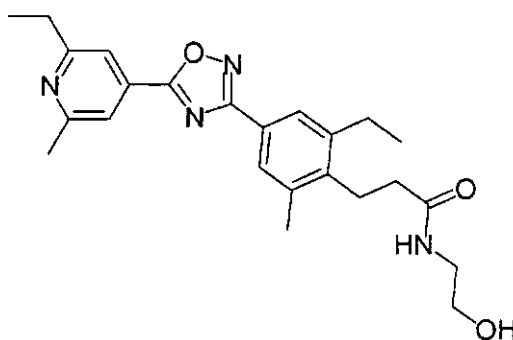
Ejemplo	R _a	R _b	*Quiralidad	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
55	CH ₃	CH ₃	rac.	0,80*	441,18
56	CH ₃	CH ₂ CH ₃	R	0,74	455,23
57	CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	0,84*	455,21
58	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	rac.	0,78	469,20
59	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	S	0,85*	469,18
60	CH ₃	Cl	R	0,74	461,13
61	CH ₃	Cl	S	0,74	461,13
62	Cl	OCH ₃	R	0,74	477,17
63	Cl	OCH ₃	S	0,74	477,19
64	CH ₃	OCH ₃	rac.	0,71	457,18

Ejemplo 57

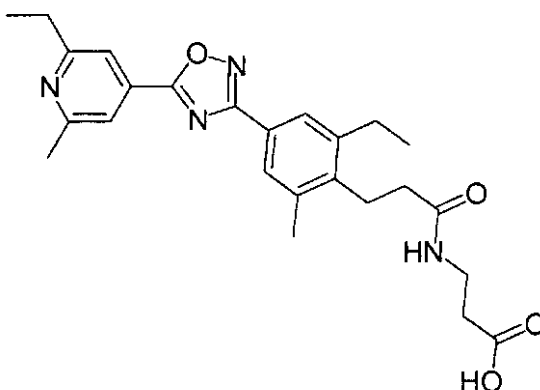
RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 1,19-1,32 (m, 6 H), 2,35 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,73 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,87 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93-4,00 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (s, 3H).

5 **Ejemplo 65**

10 A una solución de ácido 3-{2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico (26 mg, 69 μmol) y DIPEA (27 mg, 207 μmol) en DMF (3 ml) se le añadió PyBOP (40 mg, 76 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de añadir metilamina (2,4 mg, 76 mmol, 38 μl de una solución 2 M en THF). Se continuó agitando durante 1 h a 0 °C. La reacción se detuvo con agua (2 ml) y la mezcla se diluyó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo dos veces con éter. Los extractos org. se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre placas de TLC prep. con 1:4 de heptano:EA para dar
15 3-{2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-metil-propionamida (21 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t_R = 0,90 min; [M+1]⁺ = 393,45; RMN ¹H δ 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,95 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,07-3,13 (m, 2H), 5,41 (s a, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

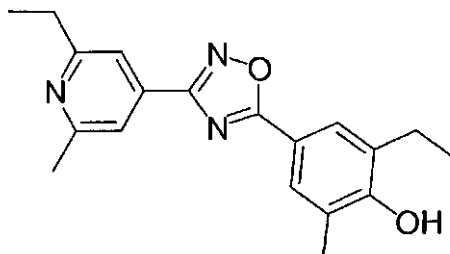
Ejemplo 66

20 Se preparó 3-{2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida de una manera análoga al Ejemplo 65 usando etanolamina; CL-EM: t_R = 0,83 min; [M+1]⁺ = 423,36.

Ejemplo 67

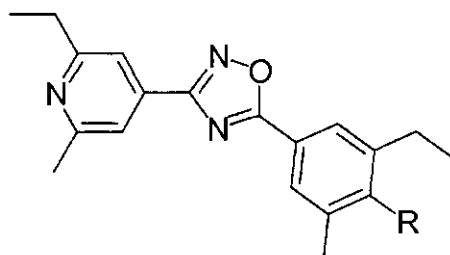
Se obtuvo ácido 3-(3-{2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-propiónico acoplando ácido 3-{2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico con éster terc-butílico del ácido 3-amino-propiónico de manera análoga al Ejemplo 65, seguido de escisión del éster terc-butílico con HCl 4 N en dioxano a ta; CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+1]^+ = 451,20$.

5 Ejemplo 68



Se preparó 2-etil-4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol de una manera análoga al Ejemplo 10 acoplado y ciclando 2-etil-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina con ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico; CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+1]^+ = 324,15$.

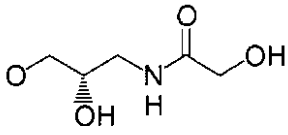
10 Ejemplos 69 a 74



Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo de 2-etil-4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol.

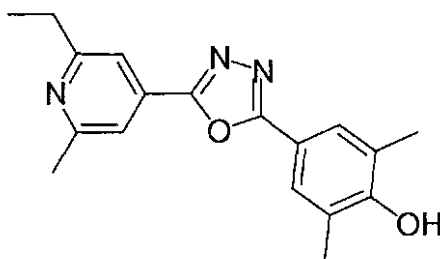
Ejemplo	análogo al Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
69	14		0,75	398,17
70	14		0,75	398,18
71	47		0,66	397,19
72	47		0,66	397,18
73	3		0,73	455,24

(continuación)

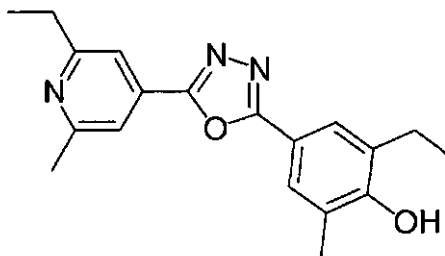
Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
74	3		0,73	455,25

Ejemplo 74

RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 5,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 3H), 7,92 (s, 2H).

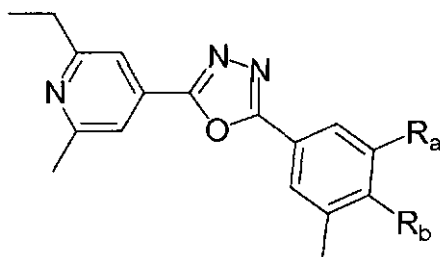
Ejemplo 75

A una solución del ácido isonicotínico 4 (150 mg, 0,744 mmol), hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (200 mg, 0,740 mmol) y DIPEA (302 mg, 2,34 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió en porciones PyBOP (420 mg, 0,807 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h antes de añadir piridina (295 mg, 3,73 mmol), seguido de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (214 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h antes de añadir otra porción de piridina (295 mg, 3,73 mmol) y anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (214 mg, 1,17 mmol). Después de agitar durante 2 h se añadió otra porción más de piridina (295 mg, 3,73 mmol) y anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (214 mg, 1,17 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Se añadió dimetilaminopropilamina (0,25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min antes de diluirse con éter (100 ml), se lavó con una solución ac. 1 M de NaH₂PO₄ (2 x 30 ml) y una solución ac. sat de Na₂CO₃. Los lavados se extrajeron de nuevo con EA (2 x 75 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 4-[5-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metilpiridina en bruto; CL-EM: t_R = 1,12 min; [M+1]⁺ = 400,22. A una solución de este material en ácido fórmico (0,125 ml), MeOH (5 ml) y THF (10 ml), se le añadió Pd/C (50 mg, Pd al 10%) y la mezcla se agitó a ta en 1 atm de H₂ durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EA (100 ml), se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con EA para dar 4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol (209 mg) en forma de una espuma de color beige; CL-EM: t_R = 0,74 min; [M+1]⁺ = 310,11.

Ejemplo 76

Se preparó 2-etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol de una manera análoga al Ejemplo 75, partiendo del ácido isonicotínico 4 e hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; CL-EM: t_R = 0,74 min; [M+1]⁺ = 324,27; RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,68 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,82 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplos 77 a 84



Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente ejemplos anteriores, partiendo del Ejemplo 75 o 76.

Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R ^a	R _b	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
77	14	CH ₃		0,76	384,23
78	14	CH ₃		0,76	384,24
79	47	CH ₃		0,60	
80	3	CH ₃		0,69*	441,22
81	47	CH ₂ CH ₃			
82	3	CH ₂ CH ₃		0,75*	455,23
83	47	CH ₂ CH ₃			
84	3	CH ₂ CH ₃		0,75*	455,17

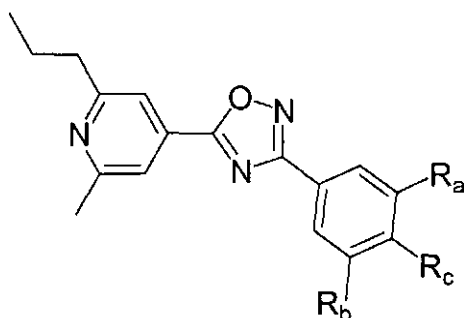
Ejemplo 79

- 5 RMN ¹H δ 1,39 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,41 (s, 6 H), 2,67 (s, 3H), 2,93 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (s, 2H).

Ejemplo 84

- 10 RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 1,19-1,32 (m, 6 H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,87 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 7,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (s, 2H).

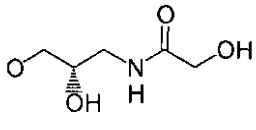
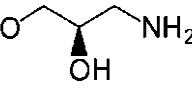
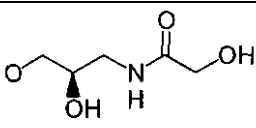
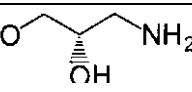
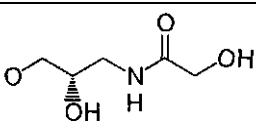
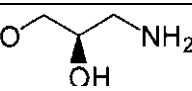
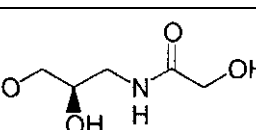
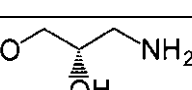
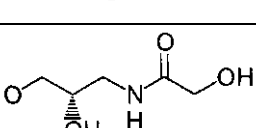
Ejemplos 85-105



Los siguientes Ejemplos se prepararon análogamente Ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 5.

Ejemplo	análogo al Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
85	10	CH ₃	CH ₃	OH	0,86	323,95
86	10	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	0,90	338,27
87	10	Cl	OCH ₃	OH	0,60*	360,37
88	14	CH ₃	CH ₃		0,91*	398,23
89	14	CH ₃	CH ₃		0,92*	398,27
90	14	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,95*	412,23
91	14	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,95*	412,22
92	14	Cl	OCH ₃		0,79	434,08
93	14	Cl	OCH ₃		0,79	434,08
94	47	CH ₃	CH ₃		0,69	397,13
95	3	CH ₃	CH ₃		0,83	455,21
96	47	CH ₃	CH ₃		0,68	397,13

(continuación)

Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
97	3	CH ₃	CH ₃		0,82*	455,27
98	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,71	411,08
99	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,86*	469,22
100	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,71	411,07
101	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,86*	469,24
102	47	Cl	OCH ₃		0,99*	433,31
103	3	Cl	OCH ₃		0,83*	491,27
104	47	Cl	OCH ₃		0,70	433,16
105	3	Cl	OCH ₃		0,83*	491,19

Ejemplo 87

RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,81 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

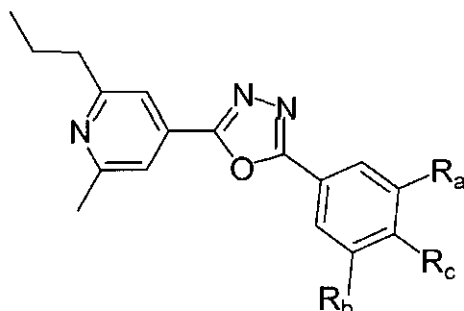
5 Ejemplo 89

RMN ¹H δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 2H), 4,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (s, 3H).

Ejemplo 103

10 RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,83 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,19 (d a, J = 3,3 Hz, 1H), 5,55 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplos 106 a 115



Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 5.

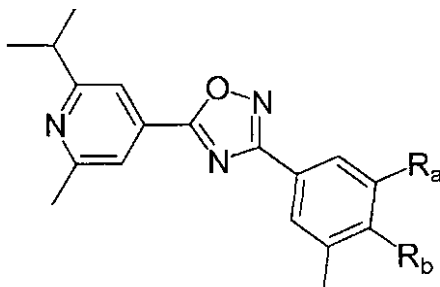
Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
106	75	CH ₃	CH ₃	OH	0,77	324,14
107	75	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	0,83*	338,26
108	14	CH ₃	CH ₃		0,80*	398,21
109	14	CH ₃	CH ₃		0,80*	398,22
110	47	CH ₃	CH ₃		0,63	397,13
111	3	CH ₃	CH ₃		0,73*	455,25
112	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃			
113	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,79*	469,21
114	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃			
115	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,79*	469,19

Ejemplo 109

- 5 RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,75 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 6 H), 2,58 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,66 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (s, 2H).

Ejemplo 113

RMN ^1H ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,75 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 7,70 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (s, 2H).

5 **Ejemplos 116 a 123**

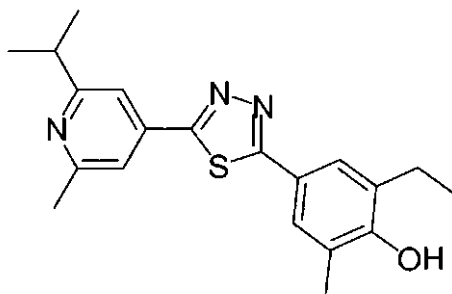
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 13.

Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R_a	R_b	CL-EM	
				t_R [min]	$[M+H]^+$
116	10	CH_2CH_3	OH	0,92	338,10
117	10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	OH	1,13*	352,40
118	17	CH_2CH_3		0,90	382,10
119	14	CH_2CH_3		0,81	412,11
120	47	CH_2CH_3		0,71	411,05
121	3	CH_2CH_3		0,79	469,21
122	46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		0,74	425,27
123	3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		0,82	483,24

Ejemplo 123

10 RMN ^1H δ 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 5 H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,18 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 2H), 4,18-4,24 (m, 3H), 7,08 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,87 (s, 2H).

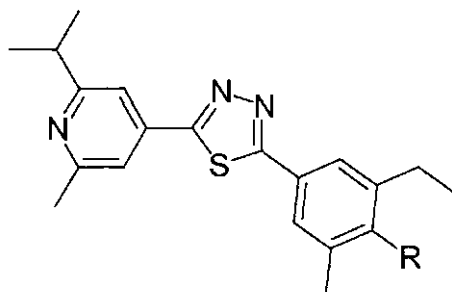
Ejemplo 124



5 a) A una solución del ácido isonicotínico 13 (900 mg, 4,73 mmol), hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico (2848 mg, 5,00 mmol) y DIPEA (1,73 g, 13,4 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió PyBOP (3257 mg, 6,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min antes de diluirse con EA, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. El extracto org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar la di-acilhidrazida en bruto; CL-EM: t_R = 0,74 min, [M+1]⁺ = 446,09. Este material y reactivo de Lawesson (1,86 g, 4,59 mmol) se disolvieron en THF (15 ml) y la mezcla se calentó en el microondas a 110 °C durante 5 min. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para dar 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-isopropil-6- metil-piridina (837 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1]⁺ = 444,23.

10 b) A una solución de 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-isopropil-6-metil-piridina (837 mg, 1,88 mmol) en EA (30 ml) se le añadió HBr al 33% en ácido acético (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h antes de diluirse con EA, se lavó dos veces con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA para dar 2-etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil- piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (540 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,92* min, [M+1]⁺ = 354,14.

Ejemplos 125 a 130

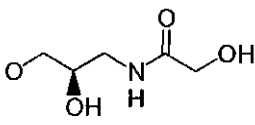
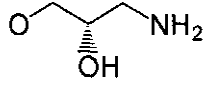
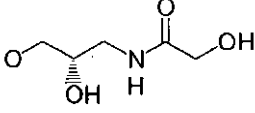


20

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente ejemplos anteriores, partiendo del Ejemplo 124.

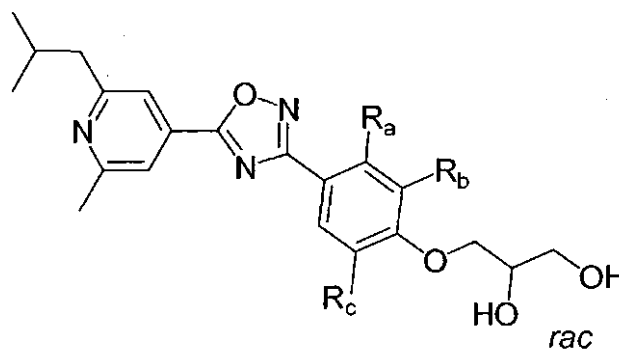
Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
125	14		0,88*	428,04
126	14		0,88*	428,09
127	46		0,96*	426,84

(continuación)

Ejemplo	análogo al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
128	3		0,81*	485,10
129	46		0,99*	426,92
130	3		0,81*	485,17

Ejemplo 126

RMN ¹H δ 1,33(t, J=7,5 Hz, 3H), 1,39(d, J=7,0 Hz, 6H), 2,13(s a, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,22 (s a, 1H), 3,81-3,99 (m, 4 H), 4,14-4,22 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

5 **Ejemplos 131 a 136**

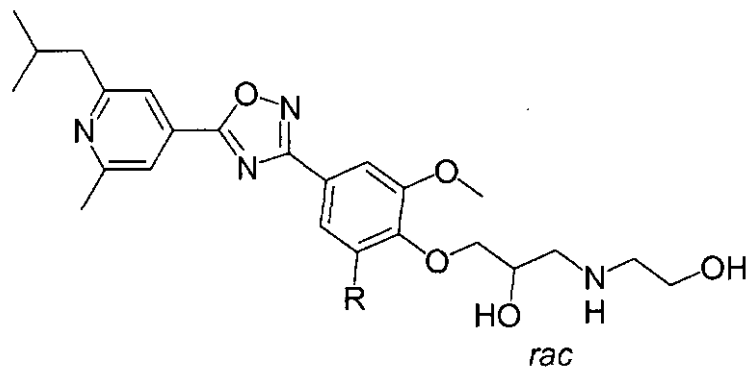
Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo 1, partiendo de ácido isonicotínico.

Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
131	H	H	H	0,74	384,40
132	CH ₃	H	H	0,77	398,47
133	H	OCH ₃	H	0,85	414,20
134	H	CH ₃	Cl	0,84	432,05
135	H	OCH ₃	Cl	0,83	448,28
136	H	H	Br	0,82	462,20

Ejemplo 136

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,86-3,98 (m, 3H), 4,18-4,30 (m, 4 H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

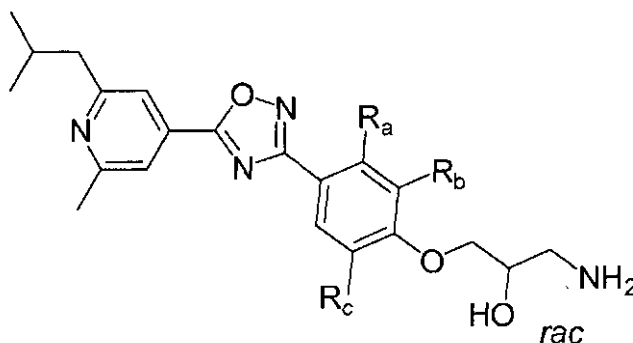
Ejemplos 137 y 138



Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 20, partiendo de ejemplos anteriores.

Ejemplo	Partiendo del Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
137	133	H	0,77	457,2
138	135	Cl	0,73	491,06

Ejemplos 139 a 142

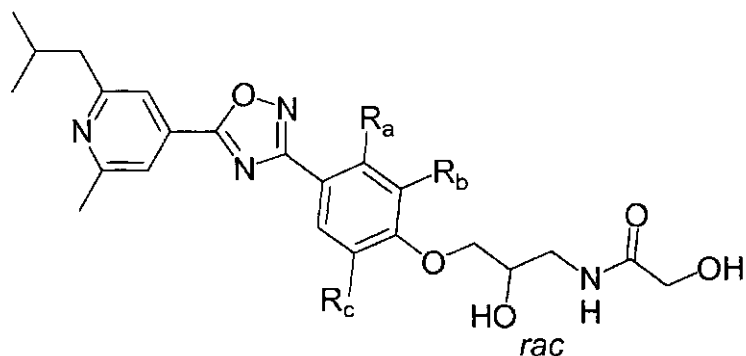


5

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2, partiendo de ejemplos anteriores.

Ejemplo	Partiendo del Ejemplo	R^a	R_b	R_c	CL-EM	
					t_R [min]	$[M+H]^+$
139	132	CH ₃	H	H	0,70	397,18
140	133	H	OCH ₃	H	0,76	413,09
141	134	H	CH ₃	Cl	0,73	431,67
142	135	H	OCH ₃	Cl	0,73	447,06

Ejemplos 143 a 146



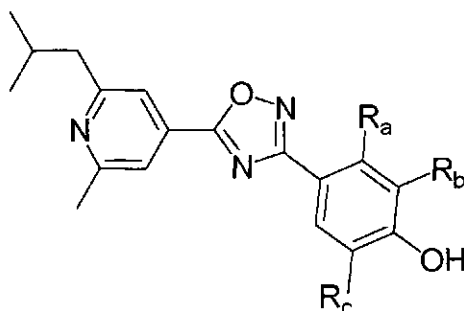
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3, partiendo de ejemplos anteriores.

Ejemplo	Partiendo del Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
143	139	CH ₃	H	H	0,76	455,22
144	140	H	OCH ₃	H	0,82	471,50
145	141	H	CH ₃	Cl	0,80	489,18
146	142	H	OCH ₃	Cl	0,79	505,27

Ejemplo 144

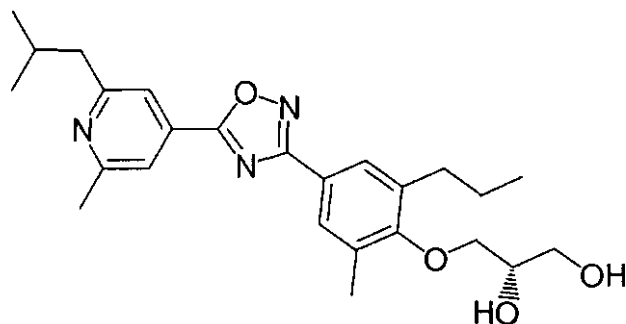
- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,79 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,05-4,27 (m, 5 H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 5,5 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz), 8,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Ejemplos 147 a 150

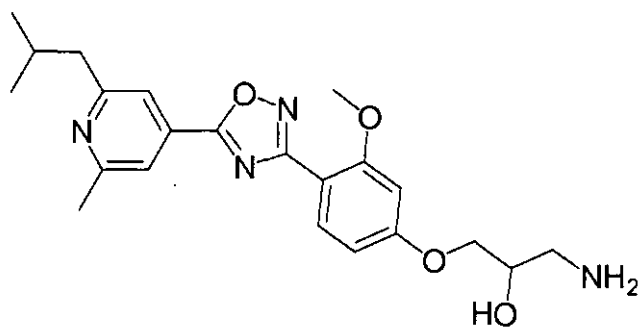


- 10 Los siguiente ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 10, partiendo del ácido isonicotínico 6 y las 4,N-dihidrobenzimidinas adecuadas.

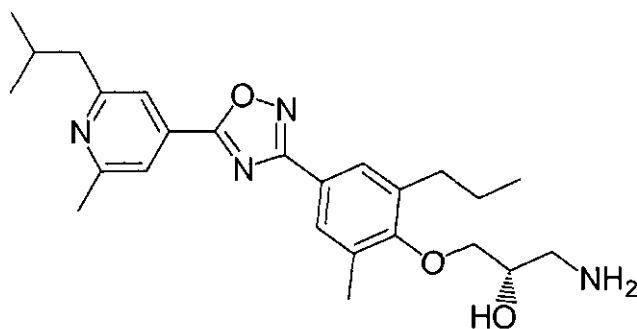
Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
147	OCH ₃	H	H	0,78	340,10
148	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	0,96	366,13
149	H	CH ₃	OCH ₃	0,89	354,10
150	H	Cl	OCH ₃	0,90	374,05

Ejemplo 151

Se preparó (S)-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi]-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 15 a partir del Ejemplo 148; CL-EM: $t_R = 0,87$ min, $[M+1]^+ = 440,19$.

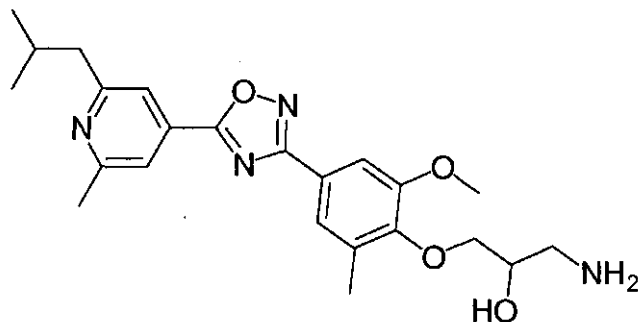
5 Ejemplo 152

Se preparó (RS)-1-amino-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxil]-propan-2-ol a partir del Ejemplo 147, de una manera análoga al Ejemplo 47; CL-EM: $t_R = 0,65$ min, $[M+1]^+ = 413,12$.

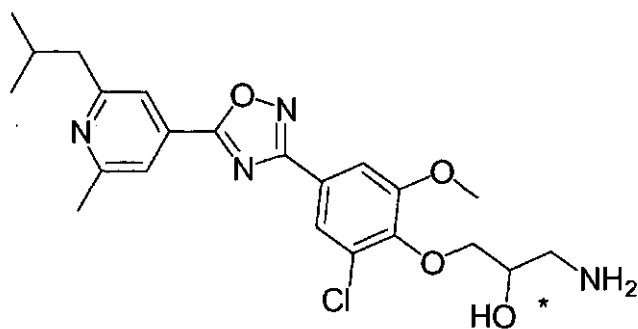
Ejemplo 153

10

Se preparó (S)-1-amino-3-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi]-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 47 a partir del Ejemplo 148; CL-EM: $t_R = 0,76$ min, $[M+1]^+ = 439,28$.

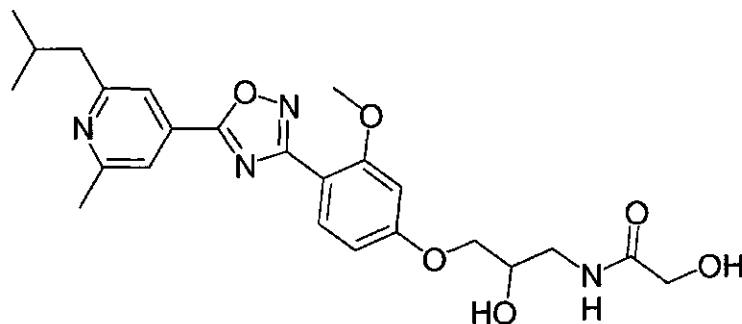
Ejemplo 154

5 Se preparó (RS)-1-Amino-3-(4-[5-(2-isobutyl-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-propan-2-ol de una manera análoga al Ejemplo 46 a partir del Ejemplo 149; CL-EM: $t_R = 0,71$ min, $[M+1]^+ = 427,08$.

Ejemplos 155 y 156

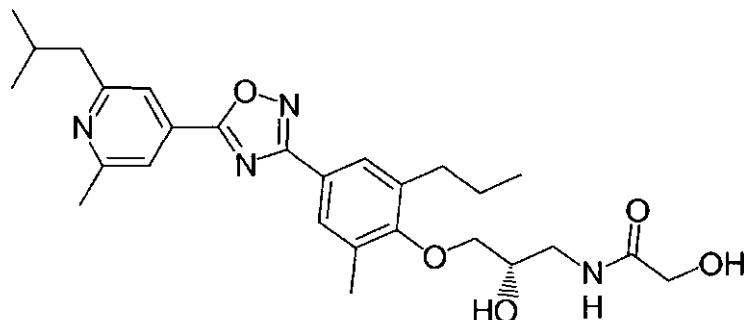
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del Ejemplo 150 de una manera análoga al Ejemplo 46.

Ejemplo	* Quiralidad	CL-EM	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
155	R	0,72	447,13
156	S	0,72	447,13

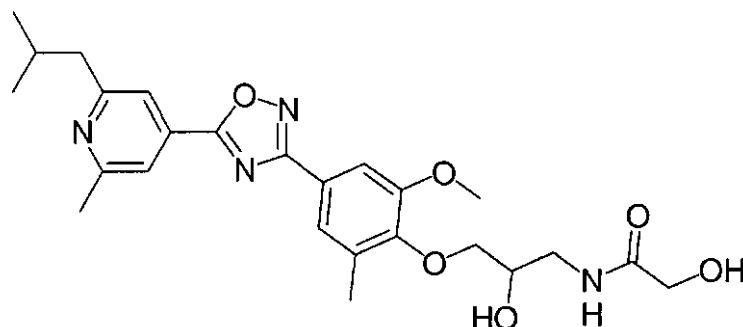
Ejemplo 157

10

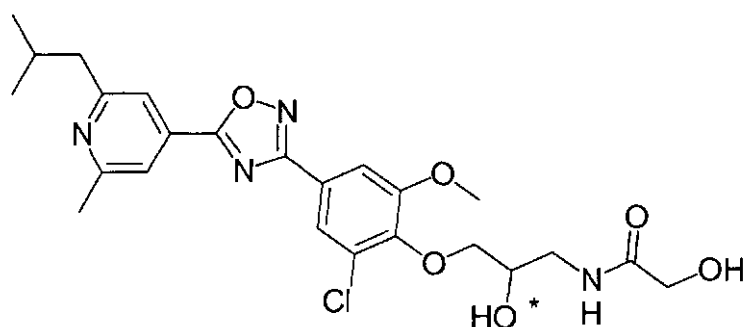
Se preparó (RS)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(2-isobutyl-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi)-propil)-acetamida de una manera análoga al Ejemplo 3, a partir del Ejemplo 152; CL-EM: $t_R = 0,71$ min, $[M+1]^+ = 471,21$.

Ejemplo 158

5 Se preparó (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxa-diazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-propil)-acetamida de una manera análoga al Ejemplo 3, partiendo del Ejemplo 152; CL-EM: $t_R = 0,94$ min, $[M+1]^+ = 497,14$.

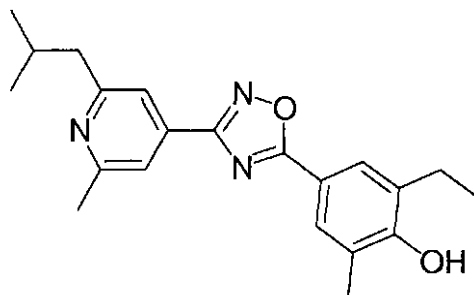
Ejemplo 159

10 Se preparó (RS)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propil)-acetamida de una manera análoga al Ejemplo 3, partiendo del Ejemplo 154; CL-EM: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+ = 485,21$.

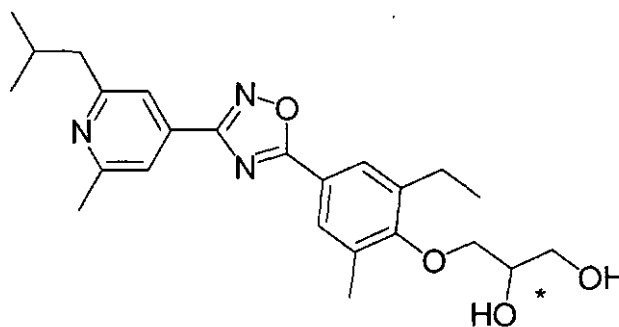
Ejemplos 160 y 161

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de ejemplos anteriores de una manera análoga al Ejemplo 3.

Ejemplo	Partiendo del Ejemplo	* Quiralidad	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
160	155	R	0,80	505,18
161	156	S	0,79	505,20

Ejemplo 162

Se preparó 2-etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol a partir de N-hidroxi-2-isobutil-6-metil-isonicotinamida y ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico; CL-EM: $t_R = 0,90$ min, $[M+1]^+ = 352,17$.

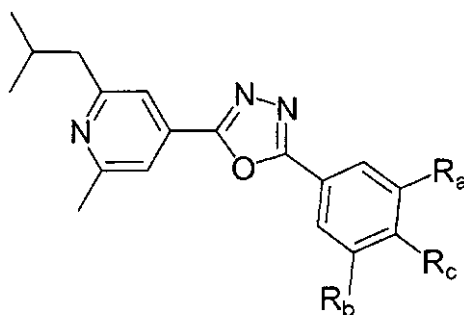
Ejemplos 163 y 164

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 14, partiendo del Ejemplo 162.

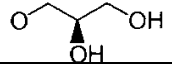
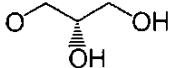
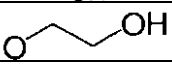
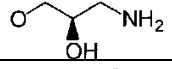
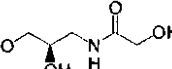
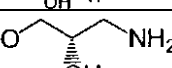
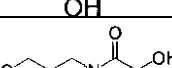
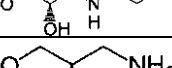
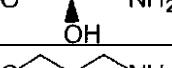
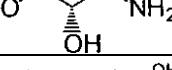
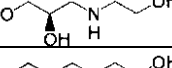
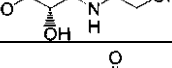
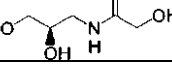
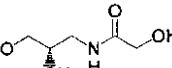
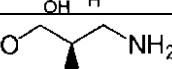
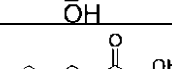
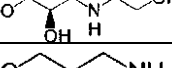
Ejemplo	* Quiralidad	CL-EM	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
163	R	0,81	426,16
164	S	0,81	426,16

Ejemplo 164

10 RMN 1H ($CDCl_3$): δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,10 (s a, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,72-2,84 (m, 5 H), 3,81-3,99 (m, 4 H), 4,16-4,22 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplos 165 a 184

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 6 y las hidrazidas del ácido 4-benciloxibenzoico correspondientes.

Ejemplo	preparado análogamente al Ejemplo	R _a	R _b	R _c	CL-EM	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
165	75	CH ₃	CH ₃	OH	0,81	338,13
166	75	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	0,95*	352,07
167	75	Cl	OCH ₃	OH	0,81	374,05
168	14	CH ₃	CH ₃		0,84*	412,22
169	14	CH ₃	CH ₃		0,84*	412,23
170	17	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,96*	396,18
171	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃			
172	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,79*	469,19
173	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃			
174	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,80*	469,20
175	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,91*	425,12
176	47	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,90*	425,12
177	20	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,85	469,22
178	20	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,85	469,25
179	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,82*	483,23
180	3	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0,82*	483,21
181	46	Cl	OCH ₃		0,67	447,20
182	3	Cl	OCH ₃		0,73	505,18
183	46	Cl	OCH ₃		0,65	447,17
184	3	Cl	OCH ₃		0,73	505,19

Ejemplo 167

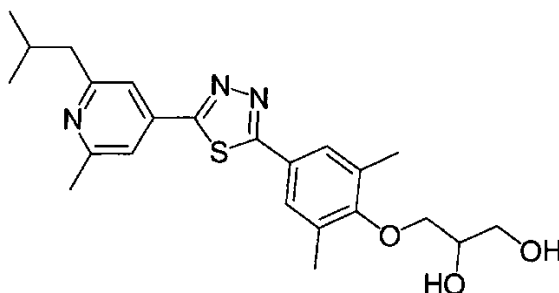
RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,70 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 10,49 (s, 1H).

Ejemplo 170

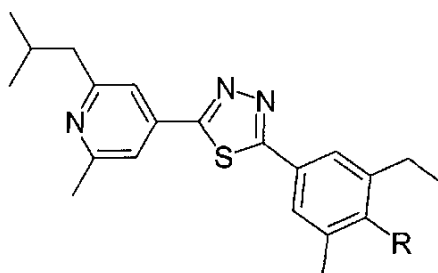
- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,34 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,77 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,81 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,98-4,06 (m, 4 H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 180

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,77 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,76-3,95 (m, 3H), 4,19-4,26 (m, 3H), 7,00 (t, J = 5,5 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

5 **Ejemplo 185**

10 Se preparó (RS)-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol, partiendo del ácido isonicotínico 6 e hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetilbenzoico de una manera análoga al Ejemplo 1, usando reactivo de Lawesson en la etapa de ciclación del tiadiazol como se describe en el Ejemplo 124; CL-EM: $t_R = 0,73$ min, $[\text{M}+1]^+ = 428,47$.

Ejemplos 186 a 192

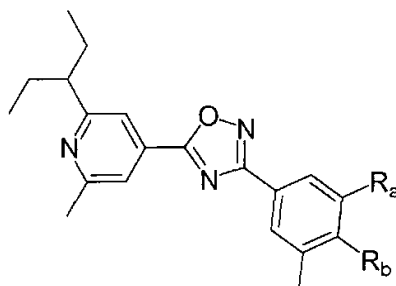
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 6 e hidrazida el ácido 4- benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico.

Ejemplo	análogo al Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[\text{M}+1]^+$
186	124	OH	0,91*	368,14
187	14		0,90	442,08
188	14		0,90*	442,90
189	46		1,06*	441,13
190	46		0,67	441,23
191	3		0,83*	499,12
192	3		0,83*	499,12

15

Ejemplo 192

RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,71-2,79 (m, 4 H), 3,43-3,58 (m, 3H), 3,76-3,93 (m, 3H), 4,19-4,25 (m, 3H), 7,08 (at, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

5 **Ejemplos 193 a 206**

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 14 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina.

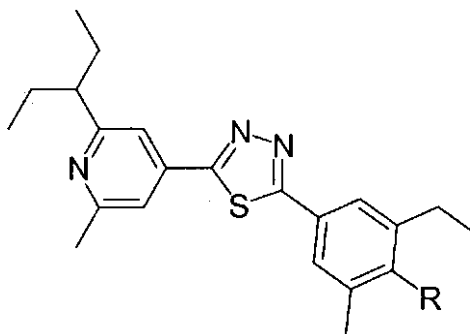
Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R _a	R _b	CL-EM	
				tr [min]	[M+H] ⁺
193	10	CH ₂ CH ₃	OH	0,96	366,16
194	10	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OH	1,24*	380,15
195	14	CH ₂ CH ₃		0,87	440,04
196	14	CH ₂ CH ₃		0,87	440,24
197	14	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,10	454,10
198	14	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,10	454,10
199	46	CH ₂ CH ₃		1,42*	439,36
200	46	CH ₂ CH ₃		1,34*	439,38
201	46	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,12*	453,13
202	46	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,40	453,11
203	3	CH ₂ CH ₃		0,84	497,26
204	3	CH ₂ CH ₃		0,84	497,26
205	3	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,01	511,11
206	3	CH ₂ CH ₂ CH ₃		1,01	511,11

Ejemplo 194

RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6 H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,69-1,84 (m, 6 H), 2,37 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 7 H), 5,04 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

5 **Ejemplo 195**

RMN ^1H δ 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,79 (quint., J = 7,3 Hz, 4 H), 2,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 3H), 3,81-4,03 (m, 4 H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplos 207 a 210

10

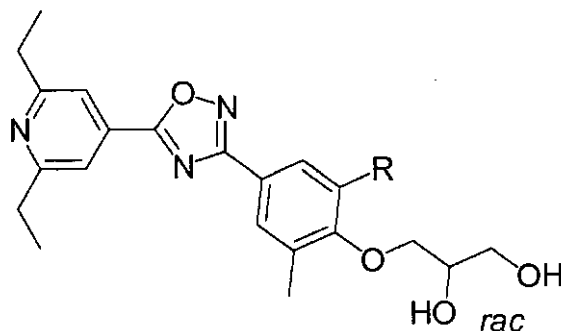
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 14 e hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil benzoico.

Ejemplo	análogo al Ejemplo	R	CL-EM	
			t_r [min]	$[\text{M}+\text{H}]^+$
207	124	OH	0,88	382,15
208	14		0,78	456,25
209	47		0,72	455,27
210	3		0,76	513,26

Ejemplo 210

15 RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,78 (quint., J = 7,5 Hz, 4 H), 2,39 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 4 H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 3H), 4,18-4,25 (m, 3H), 7,07 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,74 (s, 1H),

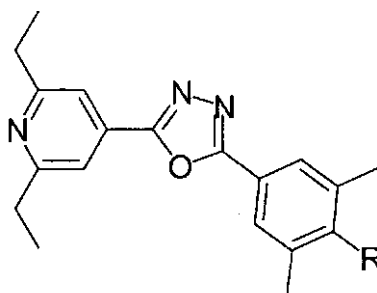
Ejemplos 211 y 212



Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 1, partiendo del ácido 7 y la aliloxi-N-hidroxi-benzamidina adecuada.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
211	CH ₃	0,77	398,55
212	CH ₂ CH ₃	0,80	412,58

5 Ejemplos 213 a 215



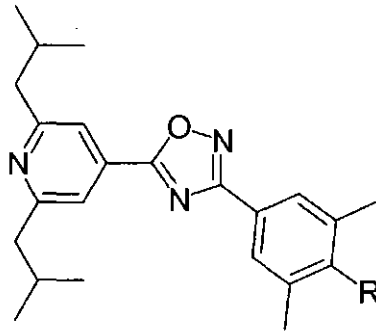
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores, partiendo de los ácidos isonicotínicos 7 y 4 e hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil benzoico.

Ejemplo	analogamente al Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
213	75	OH	0,78	324,14
214	47		0,63	397,11
215	3		0,74*	455,18

Ejemplo 215

- 10 RMN ¹H δ 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 6 H) 2,36 (s, 6 H), 2,86 (c, J = 7,8 Hz, 4 H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 2H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,87 (s, 2H).

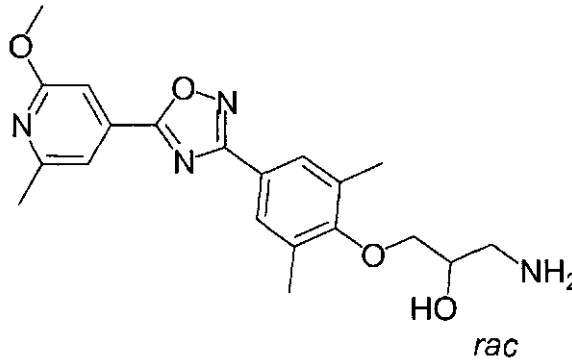
Ejemplos 216 y 217



Partiendo del Ejemplo 23, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R	CL-EM t _R [min]	[M+H] ⁺
216	2	 OH NH ₂ <i>rac</i>		
217	3	 OH H O OH <i>rac</i>	0,92	511,62

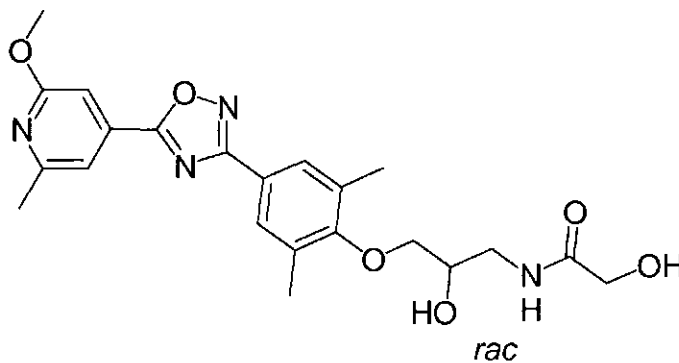
Ejemplo 218



5

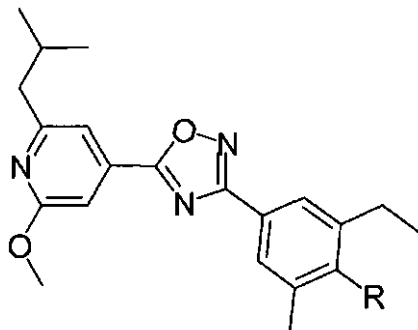
Se preparó (RS)-1-amino-3-{4-[5-(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan- 2-ol a partir del Ejemplo 27 de una manera análoga al Ejemplo 2; EM: [M+1]⁺ = 399,52.

Ejemplo 219



Se preparó (RS)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil-propil}-acetamida a partir del Ejemplo 218, de una manera análoga al Ejemplo 3; CL-EM: $t_R = 0,96$ min, $[M+1]^+ = 457,25$.

Ejemplos 220 a 226



5

Los siguientes ejemplos se prepararon partiendo del ácido isonicotínico 15 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metilbenzamida.

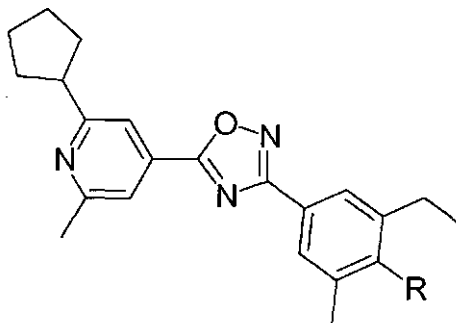
Ejemplo	análogo al Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
220	10	OH	1,18	368,18
221	14		1,10	442,18
222	14		1,10	442,22
223	47		0,92	441,24
224	47		0,92	441,25
225	3		1,05	499,22
226	3		1,05	499,19

Ejemplo 226

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (s a, 1H), 2,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,76 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,33 (s a, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,76-3,94 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 3H), 6,99 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

10

Ejemplos 227 a 233



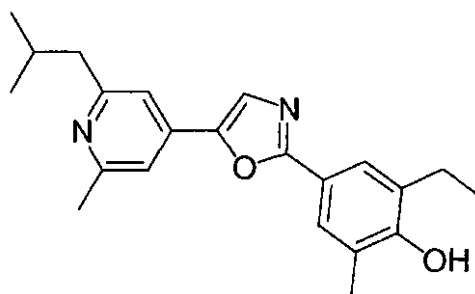
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente ejemplos anteriores, partiendo del ácido isonicotínico 16.

Ejemplo	análogamente al Ejemplo	R	CL-EM	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
227	10	OH	1,01	364,28
228	14		0,86	438,27
229	14		0,86	438,27
230	47		0,75	437,28
231	47		0,75	437,27
232	3		0,83	495,30
233	3		0,83	495,34

Ejemplo 228

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,73-1,95 (m, 6 H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,81-3,98 (m, 4 H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 234



a) A una solución del ácido isonicotínico 6 (3,80 g, 16,5 mmol) en DCM (50 ml), se le añadió DIPEA (10,7 g, 82,7 mmol), seguido de TBTU (6,37 g, 19,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir N,O-dimetilhidroxilamina (1,94 g, 19,9 mmol).

5 La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de diluirse con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., seguido de agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de heptano:EA para dar 2-isobutil-N-metoxi-6,N-dimetil-isonicotinamida (3,37 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,61 min.

10 b) A una solución de 2-isobutil-N-metoxi-6,N-dimetil-isonicotinamida (410 mg, 1,74 mmol) en THF (10 ml), se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,17 ml de una solución de una solución 3 M en éter, 3,47 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1,5 h. La reacción se detuvo añadiendo NH₄Cl. La mezcla se diluyó con EA (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA para dar 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (280 mg) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: t_R = 0,84 min.

15 c) Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (120 mg, 1,732 mmol) en agua (0,5 ml) y NaOH ac. 1 N (1,2 ml) se añadió a 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (276 mg, 1,44 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 2 h, se añadió MeOH para mantener la homogeneidad de la mezcla.

20 La mezcla se enfrió a ta y el precipitado de que se formó se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (258 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (D₆-DMSO): δ 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,56 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

25 d) A una solución de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona oxima (125 mg, 0,606 mmol) en piridina (0,4 ml), se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (127 mg, 0,667 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 15 h antes de añadir otra porción de cloruro de p-toluenosulfonilo (63 mg, 0,334 mmol). Se continuó agitando durante 5 h. El disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre agua (15 ml) y EA (25 ml). La fase org. se separó, se lavó con agua, se seco sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó CC sobre gel de sílice, eluyendo con 3:1 a 2:1 de heptano:EA para dar éster p-toluenosulfónico de oxima de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (177 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,99*, [M+1]⁺ = 361,04.

30 e) Una solución de etanolato potásico (24% en agua, 0,3 ml) se añadió a una solución de éster p-toluenosulfónico de oxima de 1-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etanona (500 mg, 1,39 mmol) en EtOH (1,7 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter y se agitó durante 30 min antes de filtrarla a través de celite. El filtrado se concentró y se disolvió en éter (25 ml). Se añadió HCl ac. 2 N (15 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La fase org. se separó y se extrajo con HCl ac. 2 N HCl (3 x 20 ml). Los extractos ac. se combinaron y se concentraron para dar diclorhidrato de 2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etilamina en bruto (453 mg) en forma de una resina de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,84*, [M+1]⁺ = 281,23.

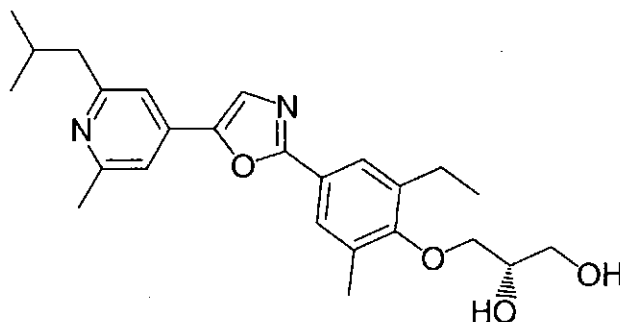
35 f) A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico (115 mg, 0,425 mmol) en DMF (1,5 ml), se le añadió EDC HCl (46 mg, 0,467 mmol), seguido de HOBt (63 mg, 0,467 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min antes de añadir DIPEA (219 mg, 1,70 mmol) y una solución de diclorhidrato de 2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etilamina (150 mg, 0,425 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4,5 h antes de añadir otra porción de EDC HCl (20 mg) y HOBt (30 mg). Se continuó agitando a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con EA (30 ml), se lavó con una solución ac. sat de NaHCO₃ (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en una TLC prep. con 1:1 de heptano:EA para dar 4-benciloxi-N-[2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etil]-3-etil-5-metil-benzamida (137 mg) en forma de una cera de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,13, [M+1]⁺ = 533,15.

40 g) A una solución de la 4-benciloxi-N-[2,2-dietoxi-2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-etil]-3-etil-5-metil-benzamida anterior (112 mg, 0,210 mmol) en acetona (5 ml), se le añadió HCl ac. 1 N (5,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La acetona se evaporó y la mezcla restante se enfrió a 0 °C antes de neutralizarse con una solución ac. NaOH y se extrajo dos veces EA (2 x 20 ml). Los extractos org. combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por prep. TLC usando 1:2 de heptano:EA para dar 4-benciloxi-3-etil-N-[2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-5-metil-benzamida (35 mg) en forma de una cera de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,03*, [M+1]⁺ = 458,91.

45 h) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-N-[2-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-5-metil-benzamida (70 mg, 0,153 mmol) en THF (2 ml), se le añadió reactivo de Burgess (95 mg, 0,377 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió otra porción de reactivo de Burgess (50 mg, 0,231 mmol) y se continuó agitando a ta durante 16 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por TLC prep. con 1:2 de heptano:EA para dar 4-[2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-oxazol-5-il]-2-isobutil-6-metil-piridina (24 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,33*, [M+1]⁺ = 441,04.

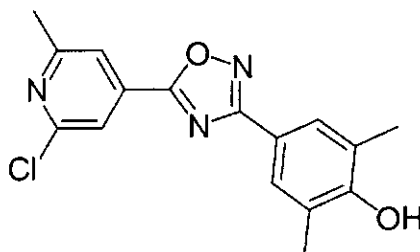
5 i) A una solución de 4-[2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-oxazol-5-il]-2-isobutil-6-metil-piridina (29 mg, 66 μ mol) en THF (0,5 ml) y EtOH (0,5 ml), se le añadió Pd/C (10 mg, Pd al 10%). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de H₂ de 1 atm durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trató de nuevo con Pd/C y H₂ a ta durante 24 h como se ha descrito anteriormente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. E producto en bruto se purificó TLC prep. usando 1:1 heptano:EA para dar 2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-oxazol-2-il]-6- metil-fenol (11 mg) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 0,97^*$, $[M+1]^+ = 351,11$; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,66-2,79 (m, 4 H), 5,35 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 2H).

10 **Ejemplo 235**



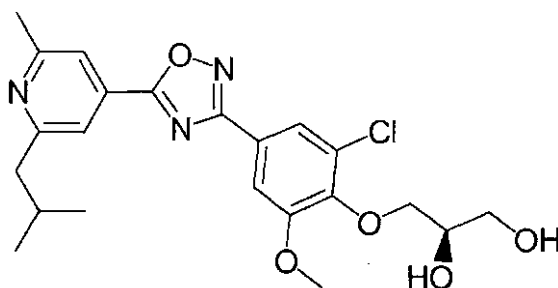
15 Se preparó (S)-3-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir del Ejemplo 234 de una manera análoga al Ejemplo 14; CL-EM: $t_R = 0,88^*$, $[M+1]^+ = 424,92$; RMN ¹H δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,50-3,71 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 4 H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 236

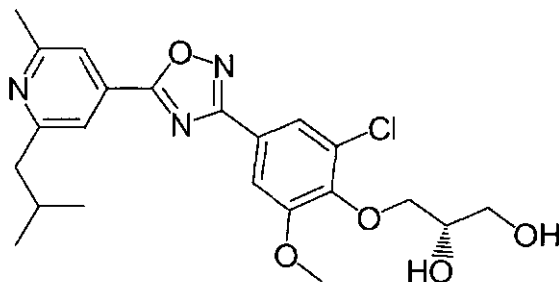


20 Se preparó 4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol de una manera análoga al Ejemplo 10, partiendo del ácido isonicotínico 1 y 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM: $t_R = 1,03$, $[M+1]^+ = 316,20$.

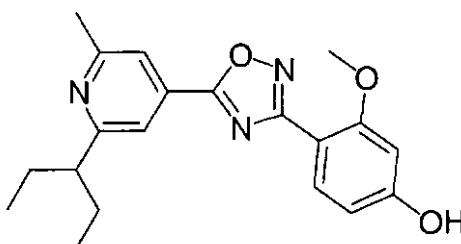
Ejemplo 237



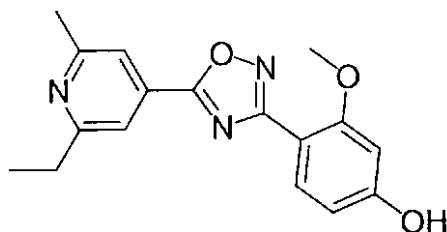
25 Se preparó (R)-3-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 150; CL-EM: $t_R = 0,82$, $[M+1]^+ = 448,13$.

Ejemplo 238

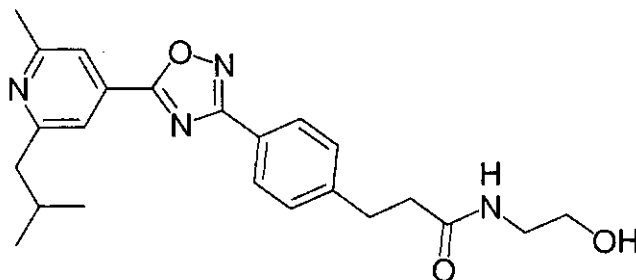
Se preparó (S)-3-{2-etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol de una manera análoga al Ejemplo 14 a partir del Ejemplo 150; CL-EM: $t_R = 0,82$, $[M+1]^+ = 448,10$.

5 **Ejemplo 239**

Se preparó 4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenol de una manera análoga al Ejemplo 10, partiendo del ácido isonicotínico 14 y 4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamidina; CL-EM: $t_R = 0,80$, $[M+1]^+ = 354,13$.

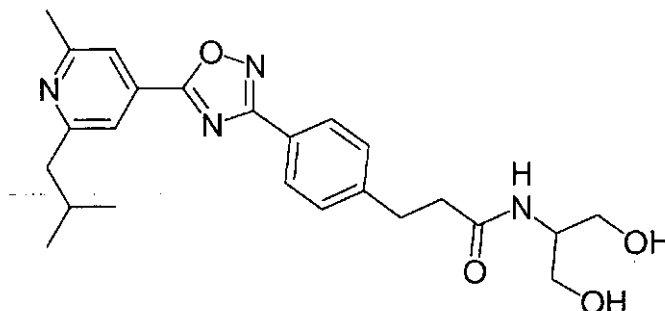
10 **Ejemplo 240**

Se preparó 4-{5-[2-etil-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenol de una manera análoga al Ejemplo 10, partiendo del ácido isonicotínico 4 y 4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamidina; CL-EM: $t_R = 0,80$, $[M+1]^+ = 354,13$.

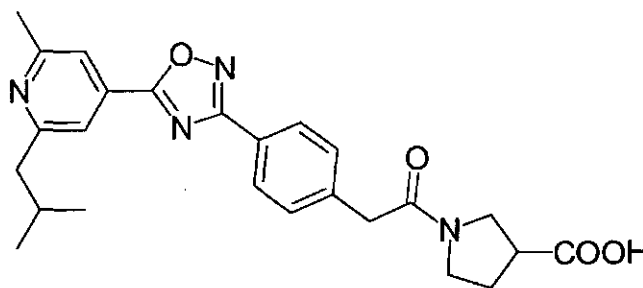
Ejemplo 241

15

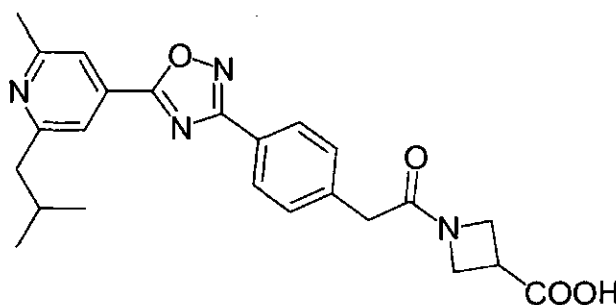
Se preparó N-(2-hidroxi-etil)-2-[4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-acetamida a partir de ácido {4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético y etanolamina de una manera análoga al Ejemplo 65; CL-EM: $t_R = 0,77$, $[M+1]^+ = 395,19$.

Ejemplo 242

5 Se preparó N-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil)-2-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetamida a partir del ácido {4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético y 2-amino-propano-1,3-diol de una manera análoga al Ejemplo 65; CL-EM: $t_R = 0,73$, $[M+1]^+ = 425,06$.

Ejemplo 243

10 Se preparó ácido (RS)-1-(2-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetil)-pirrolidin-3-carboxílico a partir de ácido {4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético y clorhidrato del ácido (RS)-pirrolidin-3-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 65; CL-EM: $t_R = 0,82$, $[M+1]^+ = 448,10$.

Ejemplo 244

15 Se preparó éster metílico del ácido 1-(2-{4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetil)-azetidín-3-carboxílico a partir de ácido {4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético y éster metílico del ácido azetidín-3-carboxílico de manera análoga al Ejemplo 65; la agitación de este material en NaOH ac. 3 N/dioxano, a t_a durante 20 h produjo ácido 1-(2-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acetil)-azetidín-3-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,80$, $[M+1]^+ = 435,02$.

II) Biología**i) Ensayo de GTP γ S para determinar los valores de CE₅₀**

20 Los ensayos de unión del GTP γ S se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μ l, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor de S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo son Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂(Fluka, 63064), BSA al 0,1% (Calbiochem, 126609), GDP 1 μ M (Sigma, G-7127), DMSO al 2,5% (Fluka, 41644), ³⁵S-GTP γ S 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo se disolvieron y diluyeron en DMSO al 100% y se preincubaron a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μ l del tampón de

25

5 ensayo anterior, en ausencia de ^{35}S -GTP γ S. Después de la adición de 50 μl de ^{35}S -GTP γ S, el ensayo se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo finalizó transfiriendo la mezcla de reacción a una placa *Multiscreen* (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un recogedor celular de Packard Biosciences, y las placas se lavaron con $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (70%/30%) 10 mM frío, se secaron, se sellaron en la parte inferior y, después de la adición de 25 μl de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden #6013621), se sellaron en la parte superior. La unión de ^{35}S -GTP γ S a la membrana es medida con un *TopCount* de Packard Biosciences.

10 El valor CE_{50} es la concentración del agonista que induce 50% de la unión máxima específica de ^{35}S -GTP γ S. La unión específica se determina restando 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 mM de S1P. La unión no-específica es la cantidad de unión en ausencia de agonista en el ensayo.

Se midieron las actividades agonistas (valores de CE_{50}) de 163 de los 244 compuestos ilustrados. Los valores de CE_{50} de 161 compuestos están en el intervalo de 0,1 a 2480 nM con un promedio de 73 nM. Las actividades agonistas de los compuestos seleccionados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto de Ejemplo	CE_{50} [nM]
4	0,7
11	0,2
26	0,4
27	2,5
41	2,0
60	0,5
74	4,3
86	5,6
95	0,4
101	0,4
111	1,8
123	0,4
145	0,2
160	0,7
180	0,8
196	0,6
226	0,9
232	1,8
235	5,8

15 ii) Valoración de la eficacia *in vivo*

La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúa midiendo los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas.

20 Los animales se mantuvieron en condiciones climáticas controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, y tuvieron libre acceso a pienso normal para ratas y a agua. La sangre se extrajo antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. Se sometió sangre completa a estudio hematológico utilizando el sistema *Advia Hematology* (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

Todos los datos se presentan como media \pm ETM. Los análisis estadísticos se realizaron por análisis de varianza (ANOVA) utilizando estadística (StatSoft) y el procedimiento para comparaciones múltiples de Newman-Keuls-Student. La hipótesis nula se rechaza cuando $p < 0,05$.

5 Como un ejemplo, la tabla 2 muestra el efecto en el recuento de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratados solo con vehículo. El recuento de linfocitos 6 h después de la administración oral se midió para 51 de los 244 compuestos ilustrados (una dosis dada a 3 mg/kg) y se encontraba en el intervalo de -78% a -53% con un promedio de -67%.

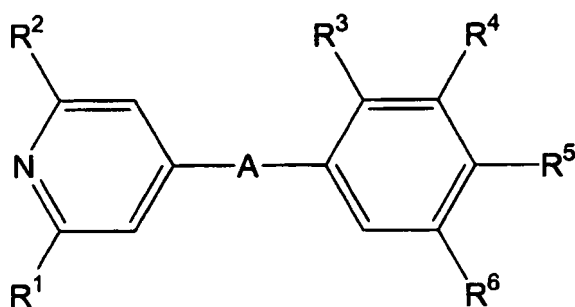
Tabla 2:

Compuesto de Ejemplo	Recuento de Linfocitos
8	-62%
9	-67%
30	-73%
57	-74%
115	-78%
119	-68%
130	-72%
134	-53%
159	-74%
164	-73%
229	-65%

10

REIVINDICACIONES

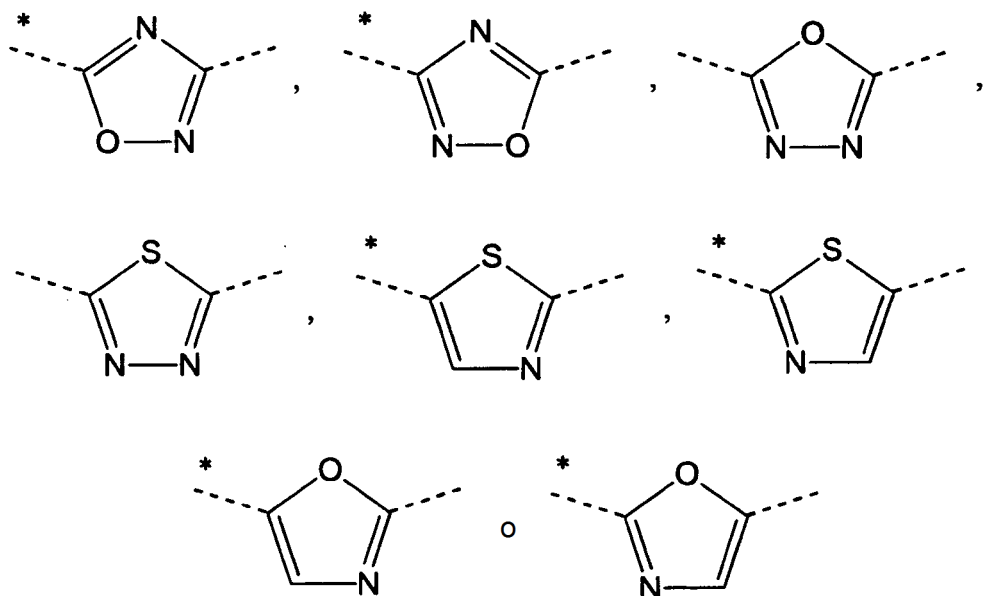
1. Un compuesto de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

5 A representa *-CONH-CH₂-, *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,



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

R¹ representa alquilo C₁₋₄ o cloro;

R² representa alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

10 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R⁵ representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquil C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -CONHR⁵¹, 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹-R⁵², hidroxi, hidroxi-alcoxi C₂₋₅, di-(hidroxi-alquil C₁₋₄)-alcoxi C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(azetidín-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(azetidín-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidin-3-ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(pirrolidin-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-etoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², 3-[(azetidín-3-ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(azetidín-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-3-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-3-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-2-ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(pirrolidin-2-alquiléster C₁₋₅ del ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NH COR⁵⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

25 R⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, 1-(alquilcarboxi C₁₋₅)metilo, 2-carboxietilo o 2-(alquilcarboxi C₁₋₅)etilo;

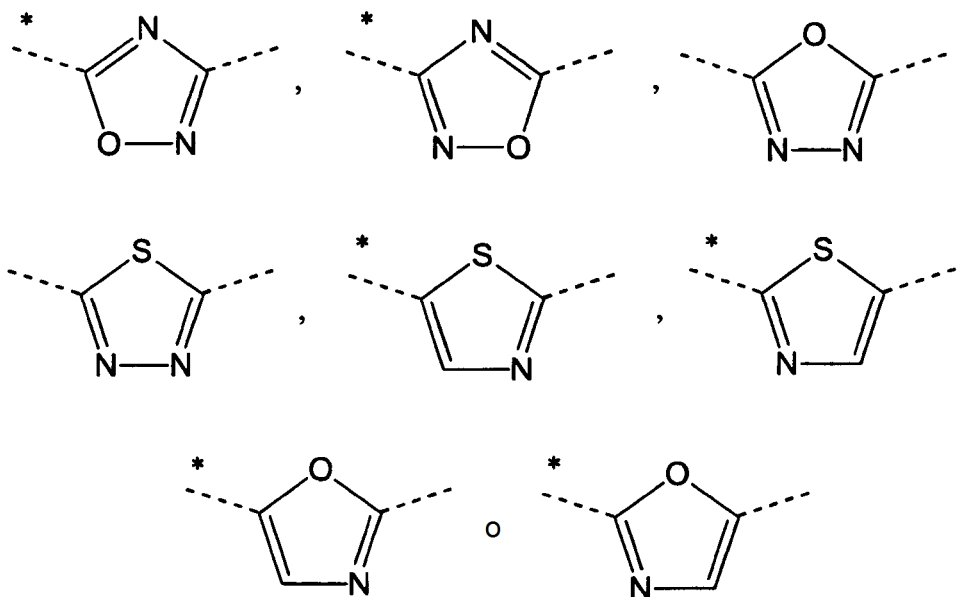
R⁵² representa hidrógeno, metilo o etilo;

R⁵³ representa alquilo C₁₋₃, metilamino, etilamino o dimetilamino;

R^{54} representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo o 2-dimetilamino-etilo;
 k representa el número entero 1, 2 o 3;
 m representa el número entero 1 o 2;
 n representa 0, 1 o 2; y
 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;
 y una sal de dicho compuesto.

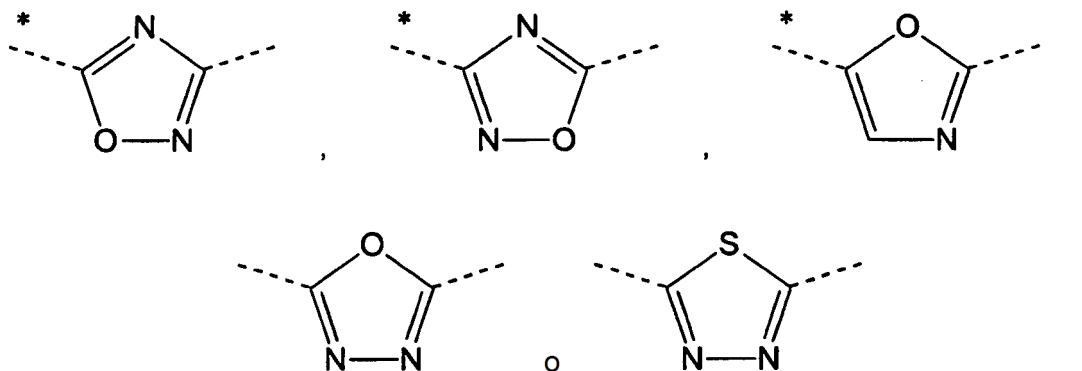
5

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



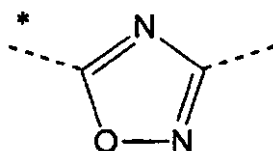
10 en las que los asteriscos indican en enlace que está engarzado al grupo piridina de la Fórmula (I); y una sal de dicho compuesto.

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



15 en las que los asteriscos indican en enlace que está engarzado al grupo piridina de la Fórmula (I); y una sal de dicho compuesto.

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



en la que el asterisco indica en enlace que está engarzado al grupo piridina de la Fórmula (I); y una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 representa alquilo C_{1-4} ; y una sal de dicho compuesto.
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 representa metilo o etilo; y una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 representa metilo; y una sal de dicho compuesto.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 representa alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-3} o ciclopentilo; y una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 representa alquilo C_{2-5} ; y una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 representa etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo o 3- pentilo;
- 15 y una sal de dicho compuesto.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que al menos uno de R^3 , R^4 y R^6 representa un grupo distinto de hidrógeno;
- y una sal de dicho compuesto.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^3 representa hidrógeno; y una sal de dicho compuesto.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^3 representa hidrógeno; y R^4 representa alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y R^6 representa alquilo C_{1-4} o halógeno; y una sal de dicho compuesto.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^3 representa hidrógeno; y R^4 representa alquilo C_{1-3} o metoxi; y R^6 representa metilo, etilo o cloro;
- 25 y una sal de dicho compuesto.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^5 representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4} , $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{53}$, $(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{53}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$;
- 30 y una sal de dicho compuesto.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^5 representa 2,3-dihidroxi-propilo, $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$, $-CO-NHR^{51}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, hidroxi-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$;
- 40 y una sal de dicho compuesto.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^5 representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi u $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$;
- y una sal de dicho compuesto.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 45 N-(3-{4-[5-(2-Cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-(3-{4-[5-(2-Cloro-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 50 3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-Isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-

- acetamida;
 3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol;
 (R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol;
 2-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etanol;
 3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1-ol;
 N-(3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 3-{4-[5-(2,6-Diisobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{4-[5-(2-Cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{4-[5-(2-Cloro-6-isopropoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol;
 (R)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((R)-3-(2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-(2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-(3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol;
 2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol;
 (R)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (R)-3-{2-Cloro-6-metoxi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Cloro-6-metoxi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((R)-3-(2-Cloro-6-metoxi-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-(2,6-Dimetil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-

acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 5 N-((S)-3-{2-Etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-propil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 2-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etanol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-(3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 10 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-
 propil)-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 15 3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{2-Bromo-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 1-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-3-(2-hidroxi-etilamino)-propano-
 2-ol;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;
 20 N-(3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-(3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 25 2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenol;
 (S)-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-propil)-
 -acetamida;
 30 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 N-((R)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 35 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 (R)-3-{2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[3-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 40 2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-
 acetamida;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 45 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 50 2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metilfenol;
 (R)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 (S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 (R)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 (S)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
 55 N-((R)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((R)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 60 N-((S)-3-(4-[5-[2-(1-Etil-propil)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 65 N-((S)-3-{4-[5-(2,6-Dietil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
 N-(3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-

- acetamida;
 (R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 N-((R)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 5 acetamida;
 N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-
 acetamida;
 (R)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 (S)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
 10 N-((R)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-Ciclopentil-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-
 hidroxi-acetamida; y
 (S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutil-6-metil-piridin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 15 y sales de dicho compuesto.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso como un medicamento.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.
- 25 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios incluidos artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del
 30 intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.