

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 533**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2009** **E 09716943 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2252609**

54 Título: **Derivados Piridin-2-ilo como agentes inmunomoduladores**

30 Prioridad:

**07.03.2008 WO PCT/IB2008/050848**

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

**19.07.2013**

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)**  
**Gewerbstrasse 16**  
**4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, MARTIN;**  
**LESCOP, CYRILLE;**  
**MATHYS, BORIS;**  
**MUELLER, CLAUS;**  
**NAYLER, OLIVER y**  
**STEINER, BEAT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 414 533 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 Piridin-2-ilo como agentes inmunomoduladores

### Campo de la Invención

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

### Antecedentes de la Invención

10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender al cuerpo humano contra microorganismos extraños y sustancias que causan infección o enfermedad. Mecanismos reguladores complejos aseguran que la respuesta inmunitaria se dirija contra las sustancias u organismos intrusos y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control están desregulados y pueden desarrollar respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de una respuesta inflamatoria no controlada es daños orgánicos, celulares, tisulares o en articulaciones, graves.  
15 Con los actuales tratamientos, la totalidad del sistema inmunitario es usualmente suprimido y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones está también severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria, pueden causar efectos secundarios cuando se usan en un tratamiento a largo plazo. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (AINE) pueden reducir el dolor y la  
20 inflamación, sin embargo, exhiben considerables efectos secundarios. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citocina.

Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, que no comprometen la respuesta inmunitaria y con reducción de los efectos secundarios pueden mejorar significativamente los actuales tratamientos de enfermedad inflamatoria descontrolada.

25 En el campo del trasplante de órganos, la respuesta inmunitaria del huésped debe suprimirse para evitar el rechazo del órgano. Los receptores de trasplante de órganos pueden experimentar algún rechazo aún cuando estén tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre más frecuentemente en las primeras pocas semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo pueden ocurrir también meses, o aún años después del trasplante. Comúnmente se usan combinaciones de hasta tres o cuatro medicaciones para proporcionar la  
30 protección máxima contra el rechazo, al mismo tiempo que se minimizan los efectos secundarios. Los fármacos estándares actuales usados para el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos interfieren con las distintas vías intracelulares en la activación de leucocitos de tipo T o de tipo B. Ejemplos de tales fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus o FK506, que interfieren con la liberación o señalización de citocina; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.  
35

Los efectos beneficiosos de las amplias terapias inmunosupresoras se refieren a sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunitario contra la infección y tumores malignos. Además, los fármacos inmunosupresores convencionales son usualmente usados a altas dosis y pueden causar o acelerar el daño orgánico.

40 En los documentos WO-A-2005/058848 y WO-A-2005/032465, se desvelan derivados de piridin-2-ilo como inmunomoduladores.

### Descripción Detallada de la Invención

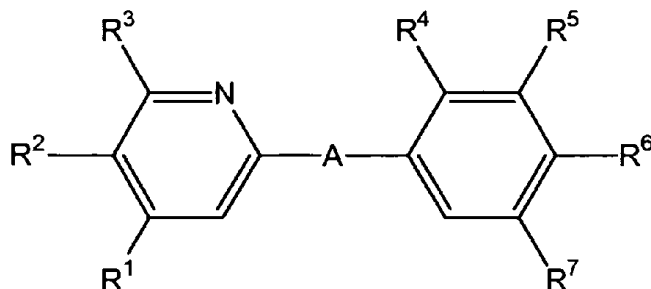
45 La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas para el receptor S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y tienen un efecto inmunomodulador poderoso y de larga duración que se logra reduciendo el número de linfocitos T- / B- circulantes e infiltrados, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T-/B- circulantes como resultado del agonismo S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada en la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace que tales compuestos sean útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias descontroladas y para 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 tendencia reducida para infecciones, cuando se compara con una terapia inmunosupresora convencional. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar, por un lado una actividad inmunomoduladora eficaz, mientras  
55 que por otro lado se reduce el daño terminal en el órgano con dosis más altas de fármacos inmunosupresores convencionales. La observación de la mejora de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación

de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de compuestos que mejoran la función vascular.

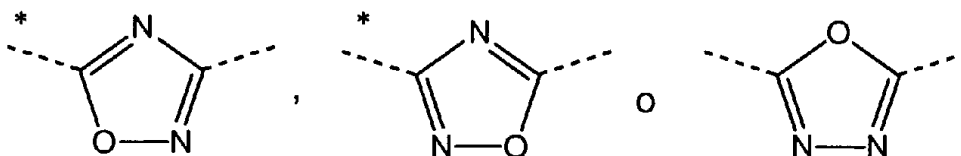
La secuencia nucleotídica y la secuencia de amino ácido para el receptor S1P1/EDG1 humano se conocen en la materia y están publicadas en, por ejemplo, Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308-9313; documento WO 91/15583 publicado el 17 de Octubre de 1991; documento WO 99/46277 publicado el 16 de Septiembre de 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se verifican usando un ensayo GTPyS para determinar los valores CE<sub>50</sub> y mediante la medición de los linfocitos circulantes en la rata después de administración oral, respectivamente (véase en los Ejemplos).

i) La invención se refiere a compuestos piridina de la Fórmula (I).



Fórmula (I)

en la que  
A representa



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

**R**<sup>1</sup> representa metilo, etilo o metoxi; **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno; y **R**<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; o

**R**<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno; y **R**<sup>3</sup> representa metilo o etilo; o

**R**<sup>1</sup> representa metilo, etilo, o metoxi; **R**<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>3-5</sub>; y **R**<sup>3</sup> representa hidrógeno;

**R**<sup>4</sup> representa hidrógeno o metoxi;

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

**R**<sup>6</sup> representa -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidínil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidínil)-3-propionilo, 1-

(3-carboxi-pirrolidínil)-3-propionilo, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C<sub>2-4</sub>, di-(hidroxilo-alquilo C<sub>1-2</sub>)-alcoxi C<sub>1-2</sub>, 2,3-dihidroxi-propoxi,

-OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido azetidín-3-

carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidín-3-

carboxílico)-1-il]-etoxi, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster

de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-

propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-

2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, -OCH<sub>2</sub>-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOR<sup>64</sup> u -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>;

**R**<sup>61</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo, 1-(alquilcarboxi C<sub>1-5</sub>)metilo, 2-carboxietilo, 2-

(alquilcarboxi C<sub>1-5</sub>)etilo, 2-aminoetilo o 2-metilamino-etilo;

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

**R**<sup>63</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, metilamino, etilamino o dimetilamino;

**R**<sup>64</sup> representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, 2-aminoetilo o 2-metilamino-etilo;

n representa el número entero 1 o 2; y

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

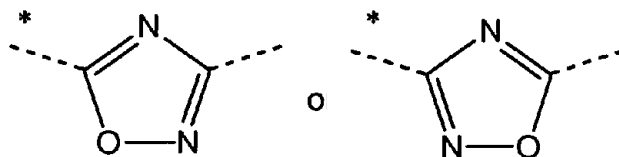
Los términos generales usados anteriormente o más adelante en el presente documento tienen preferentemente, dentro de la presente divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

El término "alquilo C<sub>x-y</sub>" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada con x a y átomos de carbono. Por lo tanto, la expresión alquilo C<sub>1-5</sub>, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a grupos saturados de cadena lineal o ramificada con uno a cinco átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-5</sub>, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo e *iso*-pentilo. Son ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, metilo y etilo. Son ejemplos preferidos de grupos alquilo C<sub>2-5</sub> etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo e *iso*-pentilo. Son ejemplos preferidos de grupos

alquilo C<sub>2-4</sub> etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo e *iso*-butilo.

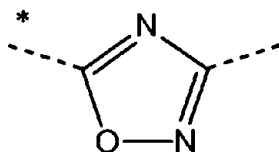
El término "alcoxi C<sub>x-y</sub>" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada con x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> contiene de uno a cuatro átomos de carbono e incluye metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Son ejemplos preferidos de grupos alcoxi C<sub>1-4</sub>, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, e *iso*-butoxi. Son ejemplos preferidos de grupos alcoxi C<sub>2-4</sub>, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Son ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-3</sub>, metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi.

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



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

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



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

iv) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que **R**<sup>1</sup> representa metilo o metoxi, **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno y **R**<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>2-4</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

v) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que **R**<sup>1</sup> representa metilo, **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno y **R**<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>2-4</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

vi) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que **R**<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-4</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>, **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno y **R**<sup>3</sup> representa metilo.

vii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que **R**<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>2-4</sub>, **R**<sup>2</sup> representa hidrógeno y **R**<sup>3</sup> representa metilo.

viii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que **R**<sup>1</sup> representa metilo, **R**<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>4</sub> y **R**<sup>3</sup> representa hidrógeno.

ix) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que al menos uno de **R**<sup>4</sup>, **R**<sup>5</sup> y **R**<sup>7</sup> representa un grupo distinto de hidrógeno.

x) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que **R**<sup>4</sup> representa metoxi, y **R**<sup>5</sup> y **R**<sup>7</sup> representan hidrógeno.

xi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno, **R**<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub> o metoxi y **R**<sup>7</sup> representa metilo o cloro.

xii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno, **R**<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1-2</sub> o metoxi y **R**<sup>7</sup> representa metilo o cloro.

xiii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno, **R**<sup>5</sup> representa etilo o metoxi, y **R**<sup>7</sup> representa metilo o cloro.

xiv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en los que **R**<sup>4</sup> representa hidrógeno, **R**<sup>5</sup> representa etilo y **R**<sup>7</sup> representa metilo.

xv) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que  $R^6$  representa  $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidín)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidín)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidín)-3-propionilo, di-(hidroxi-alquilo  $C_{1-2}$ )-alcoxi  $C_{1-2}$ , 2,3-dihidroxi-propoxi,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NR^{61}R^{62}$ , 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ , 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que  $R^6$  representa  $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidín)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidín)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidín)-3-propionilo, 2,3-dihidroxi-propoxi,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ , 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xvii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que  $R^6$  representa 2,3-dihidroxi-propoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xviii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que  $R^6$  representa 2,3-dihidroxi-propoxi o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xix) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv), en los que  $R^6$  representa  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ .

xx) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que  $R^{61}$  representa metilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo, 2-aminoetilo o 2-metilamino-etilo.

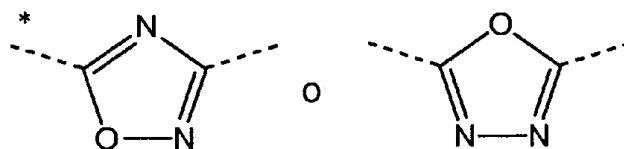
xxi) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi) y xx), en los que  $R^{62}$  representa hidrógeno.

xxii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiv) y xx) a xxi), en los que  $R^{63}$  representa metilo.

xxiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xxii), en los que  $R^{64}$  representa hidroximetilo.

xxiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xvi) y xx) a xxiii), en los que n representa el número entero 1.

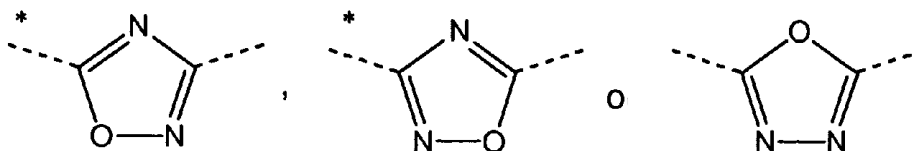
xxv) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con la realización i), en los que **A** representa



donde los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I);  $R^1$  representa metilo, o metoxi;  $R^2$  representa hidrógeno; y  $R^3$  representa alquilo  $C_4$ ; o  $R^1$  representa alquilo  $C_4$ ;  $R^2$  representa hidrógeno; y  $R^3$  representa metilo; o  $R^1$  representa metilo;  $R^2$  representa alquilo  $C_4$ ; y  $R^3$  representa hidrógeno;  $R^4$  representa hidrógeno;  $R^5$  representa metilo o etilo;  $R^6$  representa  $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{61}R^{62}$ , hidroxilo, 2,3-dihidroxi-propoxi,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$  o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ;  $R^{61}$  representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo, 2-carboxietilo o 2-aminoetilo;  $R^{62}$  representa hidrógeno;

$R^{64}$  representa hidroximetilo;  
 n representa el número entero 1; y  
 $R^7$  representa metilo.

xxvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados piridina de acuerdo con la realización i), donde  
 5 **A** representa



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

$R^1$  representa metilo o metoxi;  $R^2$  representa hidrógeno; y  $R^3$  representa alquilo  $C_{2-5}$ , tal como isobutilo o 1-etil-propilo; o

10  $R^1$  representa alquilo  $C_{2-5}$ , tal como isobutilo;  $R^2$  representa hidrógeno; y  $R^3$  representa metilo; o

$R^1$  representa metilo;  $R^2$  representa alquilo  $C_{3-5}$ , tal como isobutilo; y  $R^3$  representa hidrógeno;

$R^4$  representa hidrógeno;

$R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  (tal como metilo, etilo o n-propilo) o metoxi;

15  $R^6$  representa  $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{61}R^{62}$ , hidroxilo, hidroxilo-alcoxi  $C_{2-4}$  (tal como 2-hidroxilo-etoxi), di-(hidroxilo-alquilo  $C_{1-2}$ )-alcoxi  $C_{1-2}$  (tal como di-(hidroximetilo)-metoxi o 3-hidroxilo-2-hidroximetil-propoxi), 2,3-dihidroxilo-propoxi,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NR^{61}R^{62}$ , 2-[(ácido azetidino-3-carboxílico)-1-il]-etoxi,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NHSO_2R^{63}$ ,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$ ,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{64}$  u  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ;

$R^{61}$  representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 2-(alquilcarboxi  $C_{1-5}$ )etilo (tal como 2-(metilcarboxi)etilo) o 2-aminoetilo;

20  $R^{62}$  representa hidrógeno o metilo;

$R^{63}$  representa alquilo  $C_{1-3}$  (tal como etilo) o dimetilamino;

$R^{64}$  representa hidroximetilo o metilaminometilo;

n representa el número entero 1; y

$R^7$  representa hidrógeno, metilo o cloro.

25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto, los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes en forma de mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida por un experto en la materia.

30 Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entiende que se refiere también a un solo compuesto, sal o similar.

Cualquier referencia, anteriormente o más adelante en el presente documento, a un compuesto Fórmula (I) se entiende que hace referencia también a sales, especialmente, sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de Fórmula (I), según sea adecuado y conveniente.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de bases y/o ácidos orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

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

40 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;  
 45 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;  
 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 (S)-3-{4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol;  
 (R)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol;  
 50 (S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol;  
 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida; y  
 Acido 3-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-propiónico.

Ejemplos adicionales de compuestos piridina de acuerdo con la Fórmula (I) están seleccionados de:

- 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamina;  
 Acido 3-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamino)-propiónico;  
 N-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;  
 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,3-diol;  
 (S)-1-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-3-(2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol;  
 ((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido etanosulfónico;  
 Acido 3-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico;  
 (S)-3-(2-etil-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida.  
 (S)-3-(2-Etil-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(2-cloro-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(2-cloro-4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(4-[5-[6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida; y  
 N-((2S)-3-{2-etil-4-[3-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral, y son adecuados para disminuir el número de linfocitos circulantes y para la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

La producción de composiciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos adecuados y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticamente 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 un sistema inmunitario activado.

Las enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado y que son prevenidos/tratados con los compuestos de Fórmula (I) están por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en rechazo de transplante de órganos, tejidos o células; enfermedad de injerto versus huésped ocasionado por transplante; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple, miastenia gravis; diabetes de tipo I; uveitis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía de aloinjerto crónica; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática, y glomerulonefritis post-infecciosa, enfermedades de la piel hiperproliferativas e inflamatorias; psoriasis; artritis psoriática; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis por contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; lichen planus; pénfigo; pénfigoide vesicular; epidermolisis vesicular; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis estacional; 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 alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco; bisinosis, asma crónico o inveterado; asma tardío e hiper-respuesta 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 celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debido a enfermedades virales; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere;

5 polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirototoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplástica; púrpura trombocitopenica idiopática; anemia hemolítica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibrótico; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ichthiosis vulgaris; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; linfoma, poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; glaucoma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de las encías, periodoncio, hueso alveolar, substantia ossea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia señil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia adrenérgica crónica; enfermedad de Addison; lesiones de órganos por  
 10 reperusión de isquemia que ocurre por preservación; shock por endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármaco o radiación; insuficiencia renal isquémica aguda; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; tumores de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma, enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular señil; cicatrización vítrea; quemadura por álcali corneal; dermatitis eritematosa; dermatitis vesicular, dermatitis cementosa; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores cancerígenos masizos; metástasis de carcinoma; hipobaropatia; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis aguda del hígado; cirrosis; cirrosis alcohólica; falla hepática; falla hepática fulminante; falla hepática de comienzo lento; y falla del hígado "aguda-o-crónica".

20 Las enfermedades o trastornos preferidos que deben tratarse y/o prevenirse con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan entre grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedad de injerto frente a huésped ocasionado por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I, enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.

30 Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos que deben tratarse y/o prevenirse con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan entre el grupo que consiste en rechazo al trasplante de órganos seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedad de injerto versus huésped ocasionada por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Preferiblemente, muchas de las enfermedades o trastornos que deben tratarse y/o prevenirse con los compuestos de Fórmula (I) están seleccionados de esclerosis múltiple y psoriasis.

35 La presente invención divulga también un procedimiento 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).

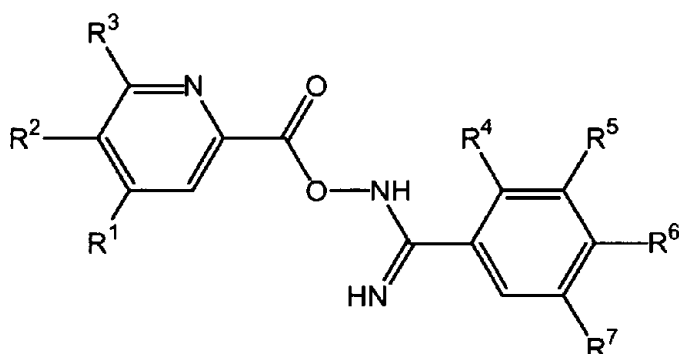
40 Además, los compuestos de Fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferida de la invención, los agentes se seleccionan entre el grupo que consiste en inmunosupresores, corticoesteroides, fármacos citotóxicos AINE, inhibidores de la adhesión molecular, citocinas, inhibidores de citocinas, agonistas del receptor citocina y receptores recombinantes de citocina.

45 La presente invención se refiere también 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 mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los Ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

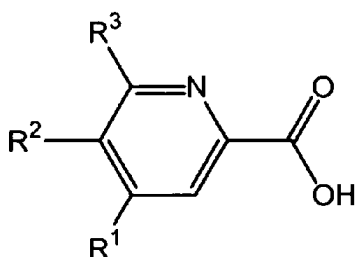
50 Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones indicada a continuación. Solo se describen unas pocas de las posibilidades sintéticas que conducen a los compuestos de Fórmula (I).



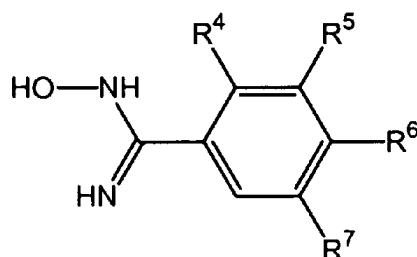


Estructura 1

Los compuestos de Fórmula (I) que respresentan un derivado 5-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 en un disolvente, tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, THF, dioxano, DME, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoracético, etc..., a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, en presencia o ausencia de auxiliares, tales como ácidos (por ejemplo, TFA, ácido acético HCl, etc.), bases (por ejemplo, NaH, NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, etc.), sales de tetraalquilamonio o agentes de eliminación de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, 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. Déprez, *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).

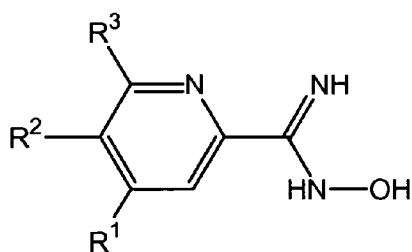


Estructura 2

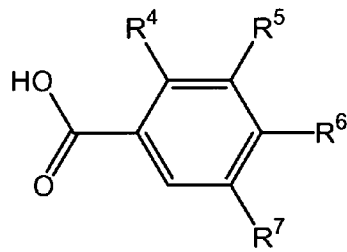


Estructura 3

Los compuestos de Estructura 1 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 2 con un compuesto de Estructura 3, 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<sub>3</sub>, DIPEA, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc., (Bibl.: por ejemplo, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316-7321; y la bibliografía citada anteriormente).

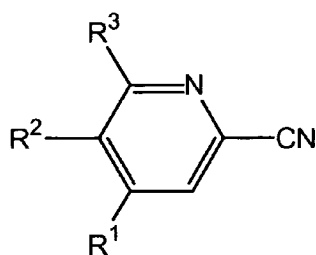


Estructura 4

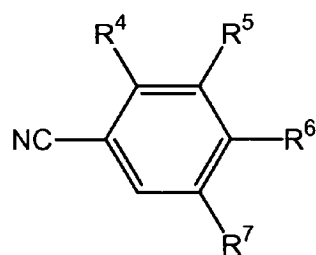


Estructura 5

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan de 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 4 con un compuesto de Estructura 5 y posterior ciclización del intermedio éster de hidroxiamidina.



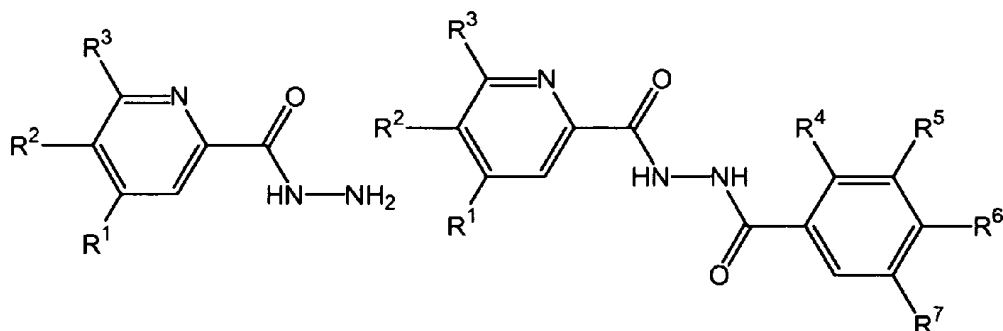
Estructura 6



Estructura 7

Los compuestos de Estructura 3 y 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 6 y 7, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales, en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base, tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *tert*-butilato potásico, NEt<sub>3</sub>, etc. (Bibl.: por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905; WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., Estados Unidos)).

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



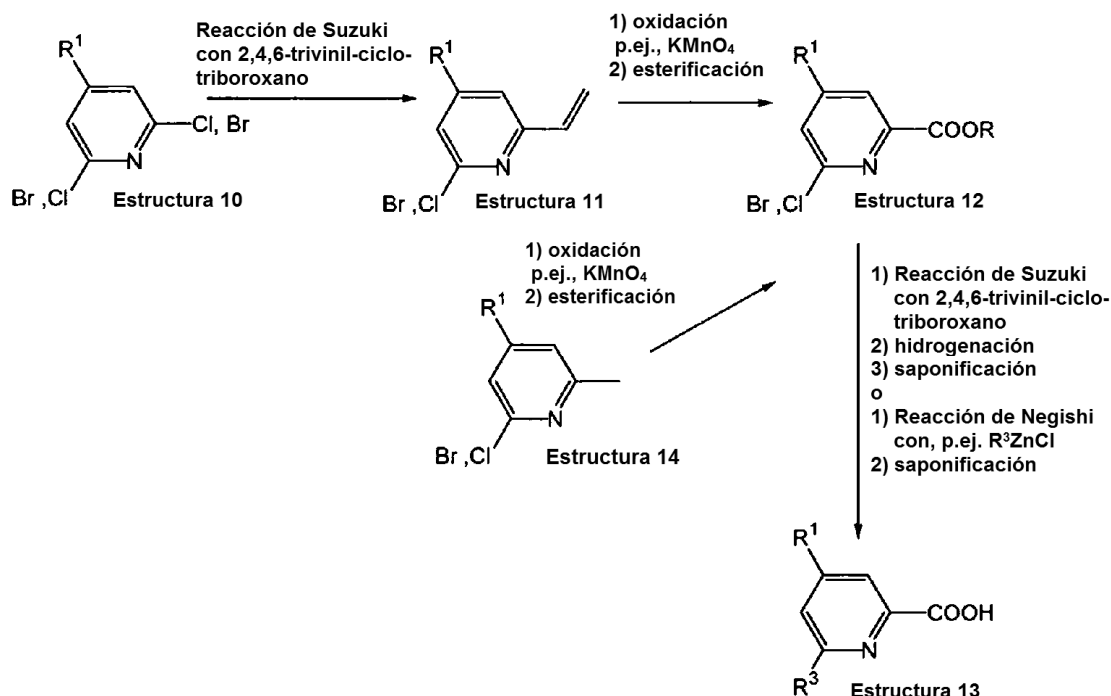
Estructura 8

Estructura 9

Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de 2-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol, se preparan de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 2 con hidrazina (usando un reactivo de acoplamiento, tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 8 que después se acopla con un compuesto de Estructura 5 para proporcionar un compuesto de Estructura 9. Un compuesto de Estructura 9 también puede prepararse siguiendo el orden de reacción inverso, es decir, acoplado en primer lugar un compuesto de Estructura 5 con hidrazina, seguido de reacción del intermedio de hidrazida correspondiente con un compuesto de Estructura 2. La deshidratación de un compuesto de Estructura 9 para formar el derivado de 2-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol deseado se realiza mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 9 con un reactivo, tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> y CBr<sub>4</sub> en combinación con PPh<sub>3</sub>; P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; reactivo de Burgess; etc., en un disolvente, tal como tolueno, MeCN, dioxano, THF, CHCl<sub>3</sub>, etc., a temperaturas entre 20 y 120 °C, en presencia o ausencia de irradiación por 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). Alternativamente, los enlaces entre el anillo piridina o fenilo y el anillo de oxadiazol central también pueden formarse mediante aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

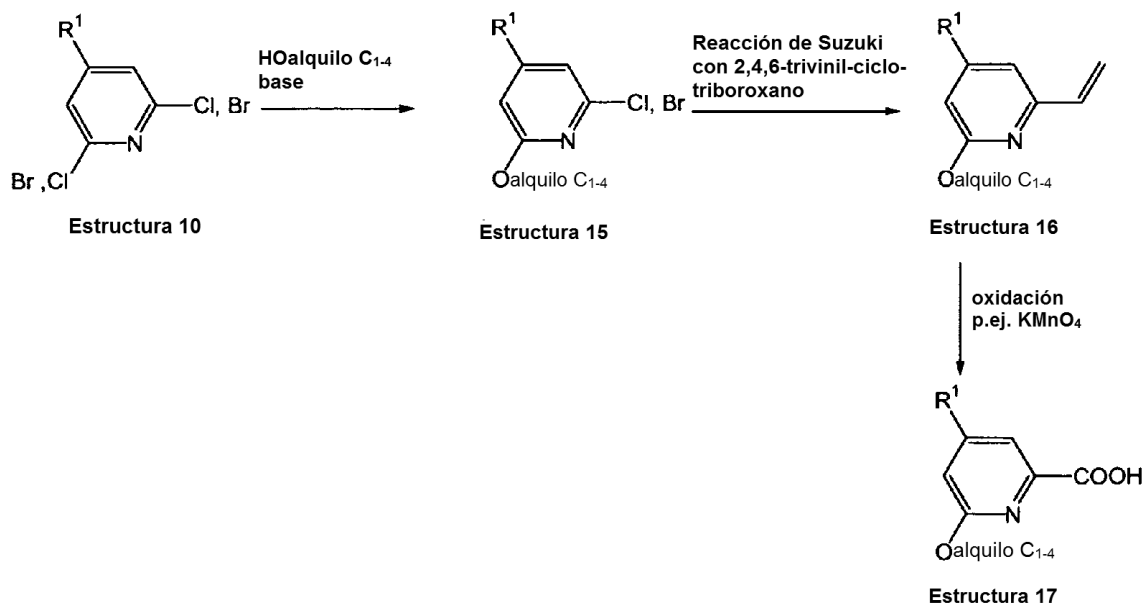
Los procedimientos que realizan la transformación de un compuesto de Estructura 2 o 5 en un compuesto de Estructura 6 o 7, respectivamente, o a la inversa, son conocidas para un experto en la materia.

Los compuestos de Estructura 2, en la que R<sup>1</sup> representa metilo, etilo o metoxi, R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>2-5</sub> (Estructura 13), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción indicado a continuación:



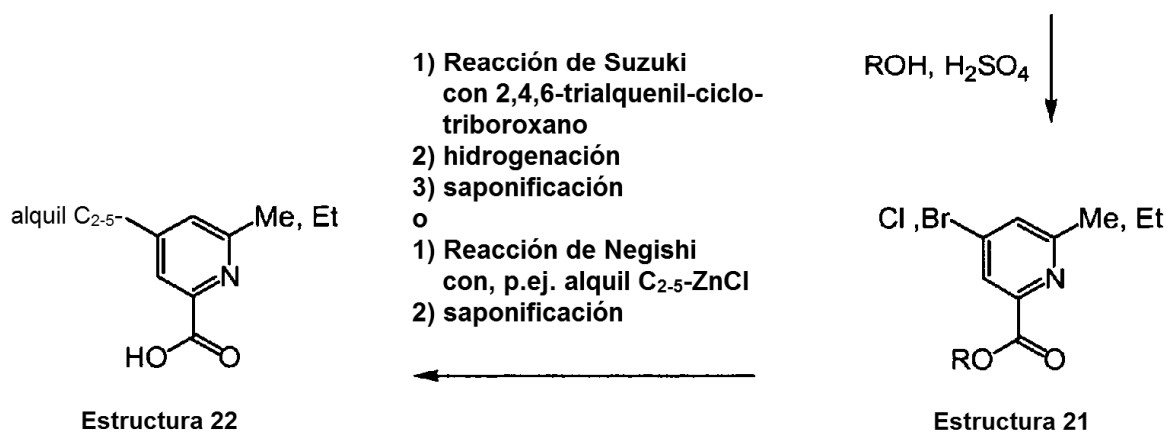
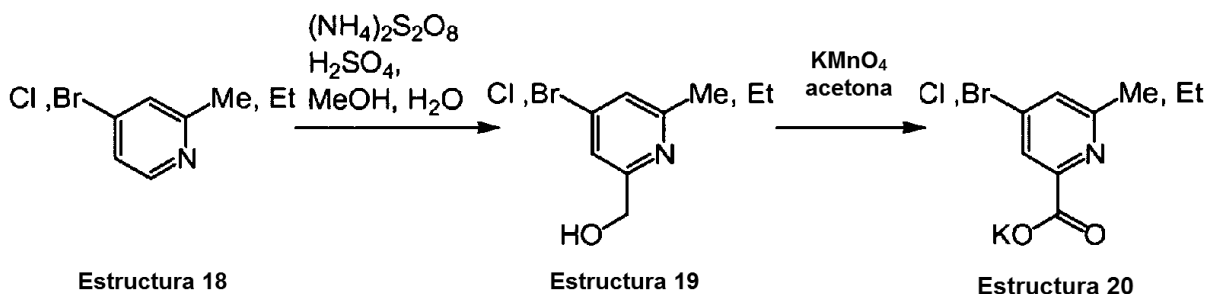
- 5 El ácido picolínico de Estructura 13 puede prepararse mediante tratamiento de un compuesto de Estructura 10 (disponible en el mercado o preparado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, T. Kaminski, P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* 19 (2003) 3855-3860; U. Ziener, E. Breuning, J.-M. Lehn, E. Wegelius, K. Rissanen, G. Baum, D. Fenske, G. Vaughan, *Chemistry-A European Journal* 6 (2000) 4132-4139; R.-A. Fallahpour, *Synthesis* 2000 1665-1667; B. G. Szczepankiewicz, y col. *J. Med. Chem.* 49 (2006) 3563-3580) con 2,4,6-trivinil-ciclo-triboroxano en condiciones de Suzuki para formar un compuesto de Estructura 11, que se oxida y esterifica para dar el ácido picolínico de Estructura 12 (R representa, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, etc). La oxidación, seguida de esterificación de un compuesto disponible en el mercado de Estructura 14, puede también proporcionar acceso a un compuesto de Estructura 12. Después, el compuesto de Estructura 12 se somete a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki usando el 2,4,6-trialquenoil-ciclo-triboroxano adecuado (preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4968-4971), se hidrogena y saponifica, o se trata con el reactivo alquil-Zn- en condiciones de Negishi (Bibl.: por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4161-4165) antes de la saponificación para proporcionar el compuesto deseado de Estructura 13.

20 Los compuestos de Estructura 2, en los que R<sup>1</sup> representa metilo, etilo o metoxi, R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>3</sup> representa alcoxi C<sub>1-4</sub> (Estructura 17), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción que se describe a continuación:



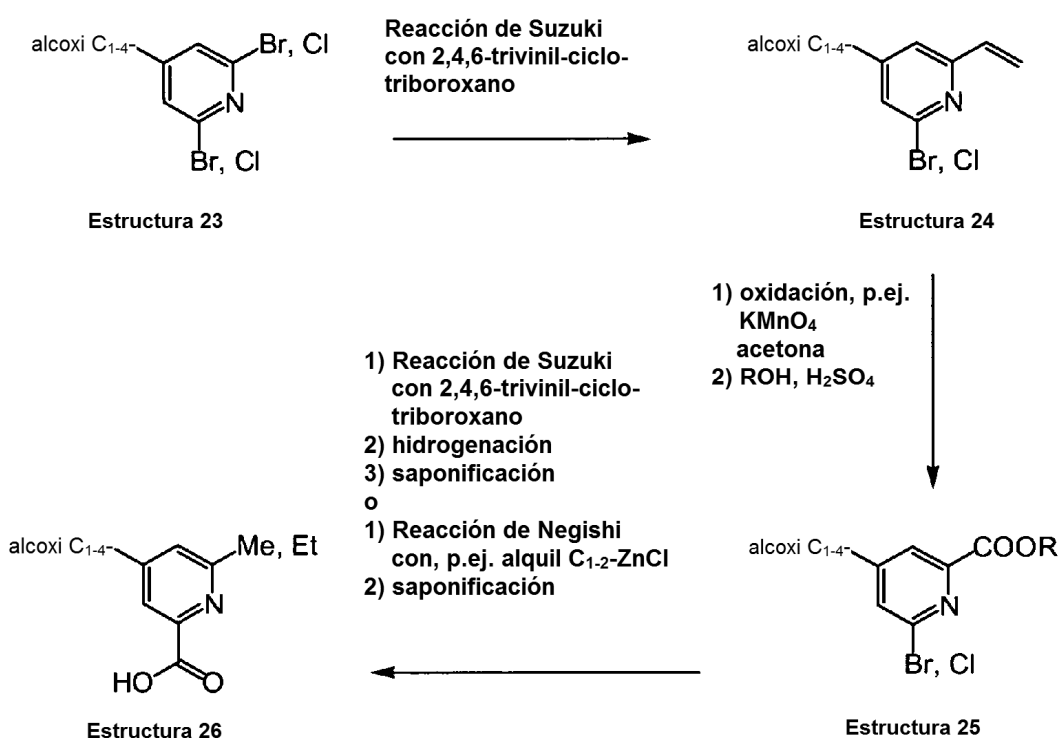
5 Un compuesto de Estructura 10 se trata con el alcohol adecuado en presencia de una base, preferentemente sal sódica o potásica del alcohol, a temperaturas entre 0 y 80 °C (Bibl.: por ejemplo, C. Burstein, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Tetrahedron* 61 (2005), 6207-6217; T. Nguyen, M. A. Wicki, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* 69 (2004), 7816-7821) para proporcionar un compuesto de Estructura 15. La reacción de Suzuki de un compuesto de Estructura 15 con 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano proporciona acceso a un compuesto de Estructura 16, que después puede oxidarse, por ejemplo, con  $\text{KMnO}_4$  en acetona, para proporcionar el compuesto deseado de Estructura 17.

Los compuestos de Estructura 2, en los que  $\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_{2-5}$ ,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno y  $\text{R}^3$  representa metilo o etilo (Estructura 22), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción que se describe a continuación:



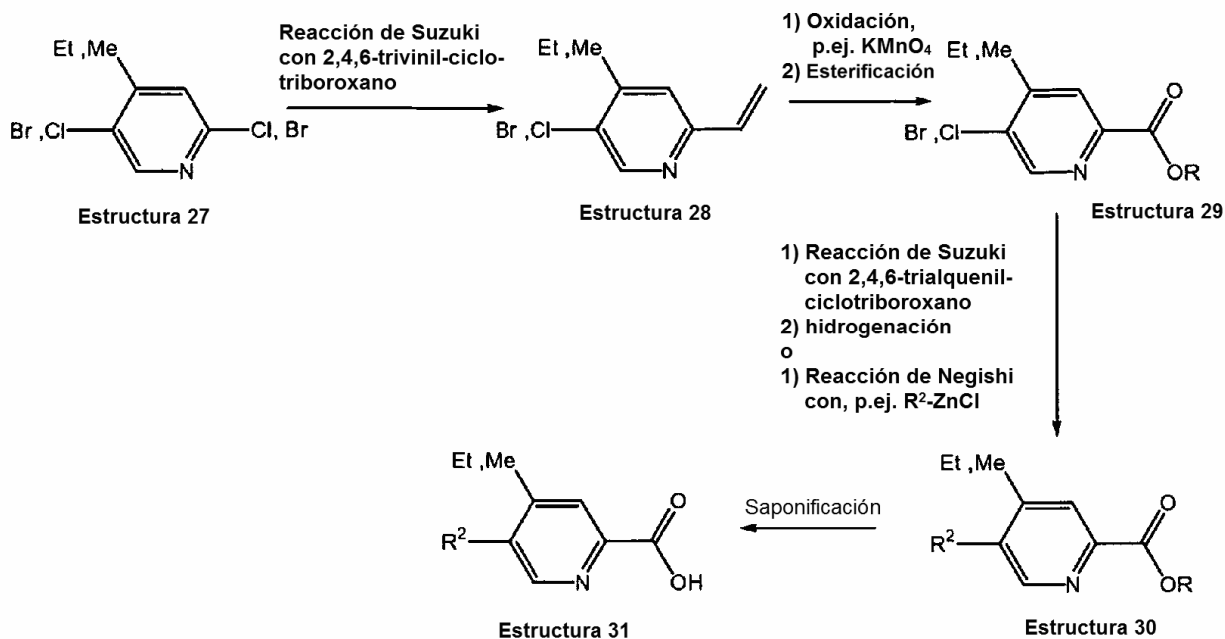
Por tanto, un compuesto de Estructura 18 (disponible en el mercado o preparado de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, J. P. Simeone y col., *Bioorg. Med. Chem. Letters* 12 (2002), 3329-3332; D. L. Comins, N. B. Mantlo, *J. Org. Chem.* 50 (1985), 4410-4411) se trata con  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  en una mezcla de metanol, agua y  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , a temperaturas elevadas (Minisci reaction Bibl.: por ejemplo, R. B. Katz, J. Mistry, M. B. Mitchell, *Synth. Commun.* 19 (1989) 317-325; M. A. A. Biyouki, R. A. J. Smith, J. J. Bedford, J. P. Leader, *Synth. Commun.* 28 (1998) 3817-3825), para formar un compuesto de Estructura 19. Este compuesto puede oxidarse para dar un compuesto de Estructura 20 usando por ejemplo,  $\text{KMnO}_4$  en acetona. Mediante tratamiento de un compuesto de Estructura 20 con un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, en presencia de un ácido, tal como  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HCl}$ , puede producirse el compuesto correspondiente de Estructura 21 (R representa por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo). Después, el compuesto de Estructura 21 se somete a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki usando el 2,4,6-trialquenil-ciclotribooxano adecuado, se hidrogena y saponifica, o se trata con el reactivo alquilo-Zn adecuado en condiciones de Negishi antes de la saponificación para proporcionar el compuesto deseado de Estructura 22.

Los compuestos de Estructura 2, en los que  $\text{R}^1$  representa alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{R}^2$  representa hidrógeno y  $\text{R}^3$  representa metilo o etilo (Estructura 26), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción que se describe a continuación:



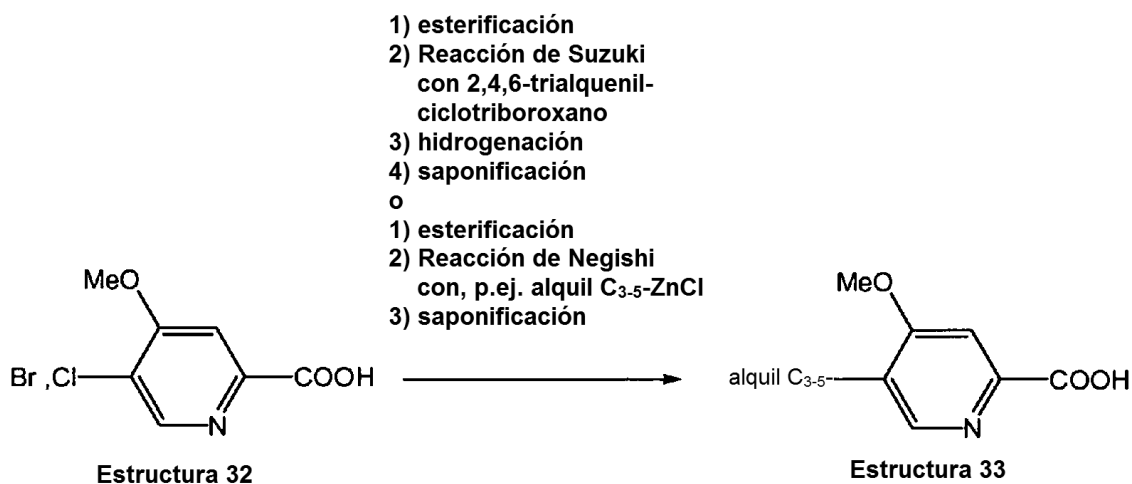
Por tanto, un compuesto de Estructura 23 (por ejemplo, preparado de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía proporcionados en B. G. Szczepankiewicz y col., *J. Med. Chem.* 49 (2006) 3563-3580; M. Inouye, M. Waki, H. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004), 2022-2027) se hace reaccionar con 2,4,6-trivinilciclotribooxano para proporcionar un compuesto de Estructura 24. La oxidación usando, por ejemplo,  $\text{KMnO}_4$  en acetona, de un compuesto de Estructura 24, seguido de esterificación, proporciona un compuesto de Estructura 25 (R = metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, etc.). Después, el compuesto de Estructura 25 se somete a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki usando de nuevo 2,4,6-trivinil-ciclotribooxano, se hidrogena y saponifica, o se trata con un reactivo de metil- o etil-Zn- en condiciones de Negishi antes de saponificación para proporcionar el compuesto deseado de Estructura 26.

Los compuestos de Estructura 2, en los que  $\text{R}^1$  representa metilo o etilo,  $\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_{3-5}$  y  $\text{R}^3$  representa hidrógeno (Estructura 31), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción que se describe a continuación:



Por lo tanto, un compuesto de Estructura 27 (disponible en el mercado o preparado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Synlett* 2004, 2319-2322) se hace reaccionar con 2,4,6-trivinil-ciclo-triboroxano en condiciones de de Suzuki para formar un compuesto de Estructura 28, que se oxida y esterifica para dar un compuesto de Estructura 29 (en la que R es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ). La reacción de Suzuki con el 2,4,6-trialquenil-ciclo-triboroxano, hidrogenación y saponificación o reacción de Negishi con el reactivo alquil-Zn adecuado, seguido de saponificación de un compuesto de Estructura 30, proporciona los compuestos de Estructura 31.

Los compuestos de Estructura 2, en los que  $\text{R}^1$  representa metoxi,  $\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_{3-5}$  y  $\text{R}^3$  representa hidrógeno (Estructura 32), pueden prepararse siguiendo el esquema de reacción que se indica a continuación:



Aplicando la secuencia de reacción de esterificación, reacción de Suzuki, hidrogenación, saponificación o esterificación, reacción de Negishi y saponificación, un compuesto disponible en el mercado de Estructura 32 puede transformarse en un compuesto de Estructura 33. Los compuestos de Estructura 32 pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido 4,5-dicloro-picolínico con agua, en presencia de un ácido (Bibl.: por ejemplo, *J. Prakt. Chem.*; 27 (1883), 293) para dar ácido 4-cloro-5-hidroxi-picolínico. Después, este compuesto puede alquilarse de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (T. Vermonden; D. Branowska; A. T. M. Marcelis; E. J. R. Sudholter; *Tetrahedron* 59 (2003), 5039-5045) para dar éster metílico del ácido 4-cloro-5-metoxi picolínico que puede hidrolizarse en condiciones de ácidas o básicas para obtener el compuesto de Estructura 32.

Siempre que los compuestos de Fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros

5 pueden separarse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia; por ejemplo, mediante formación y separación de sales diaestereoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10  $\mu\text{m}$ ), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10  $\mu\text{m}$ ), una columna Daicel ChiralPak IA (10  $\mu\text{m}$ ) o AD-H (5  $\mu\text{m}$ ). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como trietilamina o dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

### Parte experimental

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

10 Todas las temperaturas se indican en  $^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) o RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación al disolvente usado; 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); mediante CL-EM (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y columna DAD: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5  $\mu\text{m}$ , 120 A, gradiente: MeCN al 5-95% en agua, 1 min, con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 ml/min),  $t_{\text{R}}$  se da en min, (tiempos de retención marcados con \* o como CL-EM\* se refieren a CL que funciona en condiciones de básicas, es decir, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio, por otra parte condiciones idénticas; tiempos de retención o CL-EM marcados con \*\* se refieren a CL que funciona en las siguientes condiciones: columna: Zorbax Extended C18, 1,8  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 20 mm, gradiente: MeCN al 5-95% en agua, 1 min, con TFA al 0,04%, flujo: 4,5 ml/min); mediante TLC (placas TLC de Merck, gel de Sílice 60 F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, gradiente 5  $\mu\text{m}$ : MeCN al 10-95% en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) o mediante MPLC (Bomba Labomatic MD-80-100, Dector Lineal UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: de MeOH al 10% en agua a MeOH al 100%).

Abreviaturas (según se usan anterior y posteriormente en el presente documento):

25	ac.	acuoso
	BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo
	reactivo de Burgess	hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil trietilamonio
	CC	cromatografía en columna
30	CDI	carbonil diimidazol
	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	diazodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	Base de Hüning, dietilisopropilamina
35	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino- $\kappa\text{P}$ )ferroceno
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfino)-propano
40	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía ultrarrápida
45	h	hora (horas)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
50	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
	Bibl.	bibliografía
	MeCN	acetonitrilo
	Me	metilo
	MeOH	metanol
55	min	minuto (minutos)
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	NaOAc	acetato sódico
	NEt <sub>3</sub>	trietilamina
	OAc	acetato
60	org.	orgánico
	Ph	fenilo

	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
	prep.	preparativa
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
5	S1P	1-fosfato de esfingosina
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
	TBTU	tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
10	TLC	cromatografía de capa fina
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención

#### Ácido 5-Isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (clorhidrato)

a) A una solución de 2,5-dibromo-4-picolina (9,00 g, 35,9 mmol) en DME (96 ml), se le añadió un complejo 2,4,6-trivinil-ciclotrioxano piridina (8,63 g, 35,9 mmol) y una solución acuosa 2 N de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 ml). La mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (746 mg, 0,646 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar 5-bromo-4-metil-2-vinil-piridina (7,04 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+1]<sup>+</sup> = 198,22; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,41 (s, 3 H), 5,50 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 17,3, 10,8 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H).

b) A una solución de 5-bromo-4-metil-2-vinil-piridina (7,04 g, 35,5 mmol) en acetona (280 ml) y agua (280 ml), se le añadió KMnO<sub>4</sub> (28,81 g, 71,1 mmol). La mezcla oscura se agitó a temperatura ambiente durante 3 días antes de filtrarse sobre un lecho de filtro de vidrio. El filtrado incoloro se evaporó, proporcionando ácido 5-bromo-4-metil-piridin-2-carboxílico (10,9 g, en forma de sal potásica) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,64 min, [M+1]<sup>+</sup> = 215,90.

c) A una suspensión del ácido 5-bromo-4-metil-piridin-2-carboxílico en bruto (10,9 g, aproximadamente 35,5 mmol) en etanol (120 ml), se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. El pH de la solución transparente se ajustó a pH 9 añadiendo de una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando éster etílico de ácido 5-bromo-4-metil-piridin-2-carboxílico (8,20 g) en forma de un aceite de color verde; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,87 min, [M+1]<sup>+</sup> = 243,91.

d) A una solución de éster etílico de ácido 5-bromo-4-metil-piridin-2-carboxílico (4,03 g, 16,5 mmol) en DME (43 ml), se le añadió un complejo 2,4,6-tri-(2-metil-propenil)-cicloboroxano piridina (5,36 g, 16,5 mmol), seguido de una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 ml). La mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (343 mg, 0,297 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h antes de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de heptano:EA para proporcionar éster etílico de ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (1,33 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,87 min, [M+1]<sup>+</sup> = 220,08.

e) A una solución de éster etílico de ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (1,33 g, 6,06 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml), se le añadió cuidadosamente Pd/C (300 mg, Pd al 10%). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en una atmósfera de 0,2 MPa (2 bar) de H<sub>2</sub>. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se secó, proporcionando éster etílico de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (1,27 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min, [M+1]<sup>+</sup> = 222,10.

f) Una solución de éster etílico de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (1,27 g, 5,76 mmol) en HCl ac. 6 N (110 ml) se agitó a 65 °C durante 48 h antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se suspendió en DCM y se filtró. El material sólido se lavó con más cantidad de DCM y se secó a HV, proporcionando clorhidrato del ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (1,05 g) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,59 min; [M+1]<sup>+</sup> = 194,28; RMN <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,69 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 11,80 (s a, 1 H).

#### Ácido 6-Isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (clorhidrato)

a) Una solución de n-BuLi (21,1 ml, 33,8 mmol, 1,6 M) en THF se enfrió a -78 °C antes de añadir gota a gota una solución de 2,6-dicloropiridina (5,0 g, 33,8 mmol) en THF (36 ml) durante un período de 20 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió yodometano (4,79 g, 33,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de desactivarla con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl a -78 °C. La mezcla se extrajo con éter dietílico, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 19:1 de heptano:EA para



proporcionar 2,6-dicloro-4-metil-piridina (2,34 g) en forma de un aceite incoloro que contenía el regioisómero 2,6-dicloro-3-metil-piridina; CL-EM:  $t_R = 0,89$  min,  $[M+1]^+ = 161,97$ .

b) A una solución de 2,6-dicloro-4-metil-piridina (2,34 g, 14,4 mmol) y complejo 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano (1,75 g, 7,26 mmol) en DME (27 ml), se le añadió una solución acuosa 2 M de  $K_2CO_3$  (10 ml). La mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir  $Pd(PPh_3)_4$  (300 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h antes de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Los extractos orgánicos se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA. El producto obtenido de esta forma se disolvió en EA, se lavó repetidamente con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó, proporcionando 6-cloro-4-metil-2-vinil-piridina (1,24 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[M+1]^+ = 154,03$ .

c) A una solución de 6-cloro-4-metil-2-vinil-piridina (1,24 g, 8,06 mmol) en agua (50 ml) y acetona (50 ml), se le añadió  $KMnO_4$  (6,53 g, 41,3 mmol). La mezcla oscura se calentó (40 °C) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de filtrar sobre un filtro de vidrio sinterizado. El disolvente del filtrado incoloro se evaporó, proporcionando la sal potásica del ácido 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxílico en bruto (3,2 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM:  $t_R = 67$  min,  $[M+1]^+ = 171,99$ . El material se suspendió en etanol (150 ml) y se añadió  $H_2SO_4$  (2 ml) hasta formar una solución transparente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  hasta un pH de 9. La mezcla se extrajo tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 3:2 e heptano:EA para proporcionar 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+1]^+ = 200,04$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,45 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,48 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

d) A una solución de 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,51 mmol) y un complejo 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina (814 mg, 2,51 mmol) en DME (32 ml), se le añadió una solución ac. 2 M de  $K_2CO_3$  (12 ml). La mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir  $Pd(PPh_3)_4$  (52 mg, 0,045 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h antes de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (2 x 30 ml). El extracto orgánico se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar éster etílico de ácido 4-metil-6-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (176 mg) en forma de un aceite de color amarillo; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,45 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,46 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H).

e) A una solución de éster etílico de ácido 4-metil-6-(2-metil-propenil)-piridin-2-carboxílico (175 mg, 0,80 mmol) en THF (5 ml) y etanol (5 ml), se le añadió  $Pd/C$  (50 mg, Pd al 10%). La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h en una atmósfera de 0,1 MPa (1 bar) de  $H_2$ . El catalizador se filtró sobre celite y el disolvente del filtrado se evaporó, proporcionando éster etílico de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (174 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,84$  min,  $[M+1]^+ = 222,48$ .

f) Una solución de éster etílico de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (174 mg, 0,78 mmol) en HCl ac. 6 N (20 ml) se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo restante se secó a HV, proporcionando clorhidrato del ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico en forma de un aceite de color verde; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min,  $[M+1]^+ = 194,09$ .

#### Ácido 6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2-carboxílico

a) Se preparó 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo de manera análoga a 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxilato de etilo; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,49$  min,  $[M+1]^+ = 186,25$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,46 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 7,37 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

b) Se trató 6-cloro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,69 mmol) con zincbromuro de 1-etil-propilo y se saponificó, como se ha descrito para ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico, para proporcionar el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,37$  min,  $[M+1]^+ = 208,29$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,69-1,81 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,58-2,67 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

#### Ácido 4-Isobutil-6-metil-piridin-2-carboxílico (clorhidrato)

a) A una solución de 4-bromo-2-metil-piridina (5,70 g, 32,14 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió  $H_2SO_4$  (0,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo antes de añadir cuidadosamente una solución de peroxodisulfato de amonio (7,33 g, 32,14 mmol) en agua (53 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas antes de añadir dos porciones más de una solución acuosa saturada de peroxodisulfato de amonio (2 x 7,33 g). Se continuó agitando a reflujo durante 3 h. El metanol se retiró a presión reducida y la solución restante se diluyó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con EA. El extracto orgánico se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El

producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 3:7 de heptano:EA para proporcionar (4-bromo-6-metil-piridin-2-il)-metanol (1,31 g) en forma de un sólido amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,31$  min;  $[M+1]^+ = 201,96$ ; RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,55 (s, 3 H), 3,59 (s a, 1 H), 4,72 (s a, 2 H), 7,28 (s, 2 H).

5 b) A una solución de (4-bromo-6-metil-piridin-2-il)-metanol (1,31 g, 6,48 mmol) en acetona (150 ml), se le añadió KMnO<sub>4</sub> (2,61 g, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h antes de filtrar en un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se evaporó a sequedad y el sólido restante se lavó con agua y se secó a HV, proporcionando sal potásica del ácido 4-bromo-6-metil-piridin-2-carboxílico (1,91 g) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 0,45$  min,  $[M+1]^+ = 217,89$ .

10 c) A una suspensión de sal potásica del ácido 4-bromo-6-metil-piridin-2-carboxílico (253 mg, 0,996 mmol) en etanol (100 ml), se le añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h antes de diluirse cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre placas preparativas de TLC con 3:2 heptano:EA para proporcionar éster etílico de ácido 4-bromo-6-metil-piridin-2-carboxílico (105 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min,  $[M+1]^+ = 244,22$ .

15 d) Se preparó clorhidrato del ácido 4-Isobutil-6-metil-piridin-2-carboxílico, partiendo de éster etílico del ácido 4-bromo-6-metil-piridin-2-carboxílico, siguiendo los procedimientos proporcionados en las etapas d) a f) para la preparación de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+1]^+ = 194,08$ ; RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,01 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,04-2,16 (m, 1 H), 2,80 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 9,74 (s a, ~1 H).

20

#### Ácido 6-Isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (clorhidrato)

25 a) A una solución agitada de ácido 6-cloro-4-metoxipiridin-2-carboxílico (5,00 g, 26,7 mmol) en etanol (75 ml), se le añadió clorotrimetilsilano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de evaporar el disolvente. El residuo restante se secó al vacío, proporcionando éster etílico de ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico (5,95 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 215,97$ ; RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,48 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 7,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

30 b) El compuesto del título se preparó partiendo de éster etílico de ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico siguiendo los procedimientos de las etapas d) a f) de la preparación de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,51$  min;  $[M+1]^+ = 210,31$ ; RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,04 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 3,27 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H).

#### Ácido 6-(1-Etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

35 a) Se preparó éster metílico del ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico (1,89 g) de manera análoga al éster etílico de ácido 6-cloro-4-metoxi-2-ácido carboxílico, partiendo de ácido 6-cloro-4-metoxipiridin-2-carboxílico (2,00 g; 10,7 mmol); CL-EM\*\*:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+1]^+ = 202,23$ ; RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,95 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 7,03 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H).

40 b) Una solución de éster metílico del ácido 6-cloro-4-metoxi-2-carboxílico (2,63 g, 13,0 mmol) en dioxano (150 ml) se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón antes de añadir Pd(dppf) (109 mg, 133  $\mu$ mol). A esta mezcla, se le añadió gota a gota bromuro de 1-etil-propilzinc (50 ml de una solución 0,5 M en THF, 25,0 mmol). La mezcla se agitó a 76 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar éster metílico del ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (450 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,46$  min;  $[M+1]^+ = 238,34$ .

45 c) Una solución de éster metílico del ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (450 mg, 1,90 mmol) en HCl ac. al 25% se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título (592 mg) en forma de una sal de clorhidrato; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,38$  min;  $[M+1]^+ = 224,32$ .

#### N-Hidroxi-5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxamida

50 a) Una solución de éster isopropílico de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (655 mg, 2,78 mmol, preparado de manera análoga al éster etílico correspondiente) en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (40 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 75 °C durante 72 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol. La solución resultante se agitó de nuevo a 75 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó, proporcionando la amida de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico en bruto (535 mg); CL-EM:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+1]^+ = 193,01$ . Este material se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió piridina (1,08 g, 11,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (1,75 g, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM

55

(100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (106 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 175,03$ .

- 5 b) A una solución de 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (106 mg, 608  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (3 ml), se le añadió trietilamina (123 mg, 1,22 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (63 mg, 913  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó a 75 °C durante 18 h antes de concentrarse. El residuo se disolvió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (pH 7-8) y se extrajo con DCM (6 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se secaron, proporcionando el compuesto del título (155 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 0,67$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 208,01$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,84-1,96 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,58 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

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

- 15 El compuesto del título se preparó partiendo de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído siguiendo los procedimientos de la bibliografía (A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268); CL-EM:  $t_R = 0,90$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,63 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 2 H).

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

- El compuesto del título se preparó partiendo de 2-cloro-6-metil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); CL-EM:  $t_R = 0,85$  min. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,33 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

### 4-Hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo

20 El compuesto del título se preparó partiendo de 2-hidroxi-3-metoxi-tolueno disponible en el mercado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); CL-EM:  $t_R = 0,84$  min. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,27 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 6,97 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H).

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

- 25 El compuesto del título se preparó partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído disponible en el mercado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); CL-EM:  $t_R = 0,82$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,98 (s, 3 H), 6,36 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

### 4-Hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo

- 30 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído disponible en el mercado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); CL-EM:  $t_R = 0,74$  min. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3,84 (s, 3 H), 6,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 10,6 (s, 1H).

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

- 35 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

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

- 40 El compuesto del título se preparó partiendo de 2-etil-6-metil-fenol disponible en el mercado siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,55$  min; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  9,25 (s, 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

- 45 El compuesto del título se preparó partiendo de 2-metil-6-propil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a los procedimientos de la bibliografía (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:  $t_R = 0,54$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 209,43$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,48-1,59 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,56 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H).

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

- 50 El compuesto del título se preparó partiendo de 2-cloro-6-metil-fenol disponible en el mercado de manera análoga a

los procedimientos de la bibliografía (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  $^1H$   $\delta$  2,24 (s, 2 H), 2,35 (s, 4 H), 5,98 (s a, 1 H), 7,59 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H); 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina: RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  2,21 (s, 3 H), 5,72 (s a, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 9,29 (s a, 1 H), 9,48 (s a, 1 H).

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

a) A una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzonitrilo (5,0 g, 34,0 mmol) en THF (40 ml), se le añadió rac-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (4,49 g, 34,0 mmol), seguido de trifenilfosfina (13,4 g, 50,9 mmol). La mezcla se enfrió con un baño de hielo antes de añadir gota a gota DEAD (8,87 g, 50,9 mmol, 23,4 ml de una solución al 40% en tolueno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 99:1 a 92:8 de heptano:EA para proporcionar rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (7,20 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,99$  min,  $[M+1]^+ =$  no detectado.

b) A una solución de *terc*-butilato potásico (6,18 g, 55,1 mmol) en metanol (125 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,74 g, 82,7 mmol). A esta solución, se le añadió una solución rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzonitrilo (7,20 g, 27,6 mmol) en metanol (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 h antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (XBridge Prep C18, 30 x 75 mm, 5  $\mu$ m, acetonitrilo al 2-95% en agua que contenía 0,5% de  $NH_3$  acuoso saturado) para proporcionar el compuesto del título (4,85 g) en forma de un sólido amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,67$  min,  $[M+1]^+ = 295,06$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,43 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 2,29 (s, 6 H), 3,76-3,81 (m, 1 H), 3,83-3,88 (m, 1 H), 3,93-3,99 (m, 1 H), 4,17-4,23 (m, 1 H), 4,47-4,54 (m, 1 H), 5,02 (s a, 1 H), 7,28 (s, 2H).

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

El compuesto del título se preparó de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina usando (S)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol; CL-EM:  $t_R = 0,67$  min,  $[M+1]^+ = 295,01$ .

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

El compuesto del título se preparó de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, partiendo de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y (R)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,46$  min,  $[M+H]^+ = 309,23$ ; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,57-2,69 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 3 H), 4,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 4,39-4,45 (m, 1 H), 5,76 (s a, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

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

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,39 g) de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropiliden glicerol; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min,  $[M+H]^+ = 314,96$ .

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

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color beige (1,16 g) de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropilidenglicerol; CL-EM:  $t_R = 0,65$  min,  $[M+H]^+ = 311,0$ .

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

El compuesto del título se preparó de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropilidenglicerol; CL-EM:  $t_R = 0,42$  min,  $[M+H]^+ = 331,17$ ; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,30 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87-3,93 (m, 2 H), 4,00-4,12 (m, 2 H), 4,36 (quint.,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 5,90 (s, 2 H), 7,32 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,34 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H).

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

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color beige (2,46 g) de manera análoga a rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, partiendo de 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropiliden glicerol; CL-EM:  $t_R = 0,62$  min,  $[M+H]^+ = 296,97$ .

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

a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmol) en THF (80 ml), se añadieron  $PPh_3$  (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicidol (2,29 ml, 34,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir DEAD en

tolueno (15,8 ml, 34,5 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h mientras se calentaba a ta. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de heptano:EA para proporcionar 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo (5,85 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+42]^+ = 259,08$ .

- 5 b) El epóxido anterior se disolvió en  $NH_3$  7 N en metanol (250 ml) y la solución se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó, proporcionando el (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo en bruto (6,23 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+1]^+ = 235,11$ .

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

- 10 a) A una solución de (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo (6,23 g, 26,59 mmol) en THF (150 ml), se le añadieron ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBT (4,31 g, 31,9 mmol) y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC con DCM que contenía 8% de metanol, proporcionando (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida (7,03 g) en forma de un aceite de color amarillo CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+1]^+ = 293,10$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,48-3,56 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, a, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

- 15 b) El nitrilo anterior se convirtió a N-hidroxi-benzamida de acuerdo con los procedimientos de la literatura (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,51$  min;  $[M+1]^+ = 326,13$ ; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s a, 1 H), 5,58 (s a, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (s a, 1H).

**(S)-2-Hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida**

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; CL-EM:  $t_R = 0,23$  min,  $[M+1]^+ = 312,25$ .

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

- 30 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmol) en THF (80 ml), se añadieron  $PPh_3$  (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicidol (2,29 ml, 34,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir DEAD en tolueno (15,8 ml, 34,5 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de heptano:EA para proporcionar 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo (5,85 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+42]^+ = 259,08$ .

- 35 b) El epóxido anterior se disolvió en  $NH_3$  7 N en metanol (250 ml) y la solución se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó, proporcionando (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo (6,23 g) en bruto en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min;  $[M+1]^+ = 235,11$ .

- 40 c) A una solución de (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo (6,23 g, 26,59 mmol) en THF (150 ml) se le añadieron ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBT (4,31 g, 31,9 mmol) y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC con DCM que contenía 8% de metanol, proporcionando (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida (7,03 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+1]^+ = 293,10$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,48-3,56 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, a, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

- 45 d) El nitrilo anterior se convirtió al compuesto del título de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,51$  min;  $[M+1]^+ = 326,13$ ; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s a, 1 H), 5,58 (s a, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (s a, 1H).

50 **(S)-N-(3-[2-Cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título se obtuvo en forma de una cera de color beige (1,1 g) de manera análoga a N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, partiendo de 3-cloro-4-hidroxi-5-metilbenzonitrilo; CL-EM:  $t_R = 0,48$  min,  $[M+H]^+ = 331,94$ .

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

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite rojizo (1,3 g) de manera análoga a N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamimidoyl)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, partiendo de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo; CL-EM:  $t_R = 0,49$  min,  $[M+H]^+ = 327,98$ .

#### 4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina

5 A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (480 mg, 2,98 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,17 g, 4,47 mmol) y (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol (478 mg, 3,28 mmol). La mezcla se enfrió a 4 °C antes de añadir DEAD (1,94 g, 4,47 mmol, 2,05 ml de una solución al 40% en tolueno). Se continuó agitando a 4 °C durante 15 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-benzonitrilo (240 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,04$  min;  $[M+1+CH_3CN]^+ = 330,97$ . A una solución de este material (240 mg, 829  $\mu$ mol) en metanol (5 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (86 mg, 1,24 mmol) y  $NaHCO_3$  (104 mg, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h antes de diluirse con EA y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título (280 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+1+CH_3CN]^+ = 323,01$ .

#### Ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico

20 a) A una solución de  $H_2SO_4$  enfriada con hielo (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  $NaNO_2$  (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) e hielo (50 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió 50% de  $H_2SO_4$  acuoso (200 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) en forma de un aceite carmesí; CL-EM:  $t_R = 0,89$  min; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  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).

25 b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y tetraamina de hexametileno (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 calentó a reflujo 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA. El extracto orgánico se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó. El sólido restante se disolvió en EA y se trató con heptano para iniciar la cristalización. Se recogió el material sólido y se secó, proporcionando 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) en forma de un polvo cristalino e incoloro, RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  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 (25,0 g, 152 mmol) en acetonitrilo (250 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (42,1 g, 305 mmol) seguido de bromuro de bencilo (26,0 g, 152 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y EA (150 ml). Se separó el extracto orgánico y la fase acuosa se extrajo una vez más con EA (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (27,2 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,09$  min; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,19 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 9,92 (s, 1H).

45 d) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (25,0 g, 98,3 mmol) en acetona (500 ml), se le añadió  $KMnO_4$  (20,2 g, 127,8 mmol). La mezcla se calentó (45 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de filtrarse sobre filtros de vidrio. El filtrado transparente e incoloro, se concentró, se diluyó con agua y se acidificó con HCl ac. 2 N, luego se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , el filtrado se concentró y se secó, proporcionando ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (19,2 g) en forma de un sólido amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 1,00$  min; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,13-1,22 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,69 (m, 2H), 12,66 (s a, 1H).

50 e) A una suspensión de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (10,0 g, 37,0 mmol) en tolueno (150 ml), se le añadió N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (22,6 g, 111 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 24 h antes de añadir otra porción de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (22,6 g, 111 mmol). El reflujo se continuó durante 24 horas más, después se añadió otra porción de N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (22,6 g, 111 mmol). La mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante 24 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente, se diluyó con EA y se lavó con una solución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$ . El extracto orgánico se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (9,02 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 1,17$  min.

f) A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (9,02 g, 27,6 mmol) en THF

(50 ml) y etanol (50 ml), se le añadió Pd/C (400 mg, Pd al 10%). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de 0,1 MPa (1 bar) de H<sub>2</sub>. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró, se disolvió de nuevo en THF (50 ml) y etanol (50 ml), y se trató de nuevo con Pd/C (400 mg, Pd al 10%). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de 0,1 MPa (1 bar) de H<sub>2</sub>. El catalizador se retiró de nuevo mediante filtración y el filtrado se concentró y se secó, proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (7,13 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,01 min; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 1,61 (s, 9 H), 2,30 (s, 3 H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,13 (s a, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H).

g) Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico (5,94 g) partiendo del éster *terc*-butílico del ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico anterior (6,53 g, 27,6 mmol), siguiendo los procedimientos proporcionados para *N*-((S)-3-[2-etil-4-(*N*-hidroxycarbamimidóil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,87 min; [M+H]<sup>+</sup> = 368,11; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,53 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,17-3,26 (m, 1 H), 3,38-3,46 (m, 1 H), 3,65-3,75 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,91-3,97 (m, 1 H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,54 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 5,5 Hz, 1 H).

h) A una solución enfriada (0 °C) de éster *terc*-butílico del ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico (5,94 g, 16,2 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió TFA (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró, se disolvió en acetonitrilo/agua (6 ml) y se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,20 g) en forma de un polvo de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,41 min; [M+H]<sup>+</sup> = 312,18.

#### Hidrazida de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico como se describe a continuación; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+1]<sup>+</sup> = 271,19; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,30 (s, 6 H), 3,86 (s a, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 7,30-7,50 (m, 7 H), 7,58 (s a, 1 H).

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

a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol, preparada, partiendo de 2-etil-6-metil-fenol de acuerdo con la bibliografía citada para 3-etil-4,*N*-dihidroxi-5-metil-benzamidina) en MeCN (350 ml), se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58,7 g, 0,425 mol) y bromuro de bencilo (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y se concentraron, proporcionando 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (45 g) en bruto en forma de un aceite naranja. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,31-7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

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 dihidrato de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 ml). A esta mezcla, se le añadió en porciones NaClO<sub>2</sub> (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 bi-fásica de color naranja se agitó bien durante 3 horas antes de diluirse con TBME (1500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa al 20% de NaHS (1500 ml) y agua (500 ml). Después, la fase orgánica se extrajo tres veces con NaOH acuoso 0,5 N (1000 ml), la fase acuosa se acidificó con HCl acuoso al 25% (500 ml) y se extrajo dos veces con TBME (1000 ml). Estos extractos orgánicos se combinaron y evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; RMN <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,34-7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2 H), 12,70 (s, 1 H).

c) Se convirtió ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico en hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico siguiendo la etapa c) de la preparación de hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,82 min, [M+1]<sup>+</sup> = 285,44.

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

a) A una solución enfriada en hielo de éster metílico del ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoico (7,52 g, 41,7 mmol) en DCM (250 ml) y piridina (10 ml), se le añadió anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (13,0 g, 45,9 mmol) durante un período de 20 min. Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% seguido de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante FC sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano:EA para proporcionar éster metílico del ácido 3,5-dimetil-4-trifluorometansulfoniloxi-benzoico (11,8 g) en forma de agujas finas e incoloras; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,08 min.

b) A una solución agitada del triflato anterior (11,8 g, 37,8 mmol) en DMF seco (155 ml) se le añadieron

secuencialmente trietilamina (7,6 g, 75,6 mmol), acrilato de *terc*-butilo (48,4 g, 378 mmol), DPPP (779 mg, 1,89 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (424 mg, 1,89 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 115 °C durante 18 h antes de añadir otra porción de DPPP (160 mg, 0,39 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (80 mg, 0,36 mmol). Se continuó agitando durante 4 h a 115 °C antes de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (350 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N, seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante FC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA para proporcionar éster metílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,21 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,09 min.

c) A una solución de éster metílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,2 g, 38,6 mmol) en etanol (50 ml) y THF (50 ml), se le añadió Pd/C (1,0 g, Pd al 10%). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo 0,25 MPa (2,5 bares) de H<sub>2</sub>. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró y secó a HV, proporcionando éster metílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,08 min.

d) A una solución de éster metílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g, 37,0 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de LiOH (50 ml) a 0 °C. La mezcla turbia se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo sólido se suspendió en éter dietílico/heptano, se agitó a temperatura ambiente y se filtró. Se repitió el procedimiento de suspensión en éter dietílico/heptano. El material sólido se recogió y se secó a HV, proporcionando ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (5,09 g) en forma de un polvo cristalino blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,95 min, [M+1]<sup>+</sup> = 279,14; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (s, 9 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 2,94-3,03 (m, 2 H), 7,75 (s, 2 H).

e) A una suspensión de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (8,00 g, 28,7 mmol) en isopropanol (100 ml), se le añadió HOBt (4,27 g, 31,6 mmol), seguido de clorhidrato de EDC (6,34 g, 33,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se le añadió amoníaco acuoso al 25% (16,1 ml). Se continuó agitando durante 30 min antes de evaporar el isopropanol a presión reducida. La solución restante se diluyó con acetato de isopropilo (200 ml), se lavó tres veces con una solución acuosa aproximadamente 0,5 N de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), seguido de agua (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se secó, proporcionando éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (7,5 g) en forma de un sólido blanquecino.

f) A una solución enfriada con hielo de éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (7,00 g, 25,2 mmol) y trietilamina (7,66 g, 75,7 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (6,06 g, 28,8 mmol) de manera que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de los 15 °C. La solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de lavarla dos veces con agua (100 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en metanol para proporcionar éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (4,2 g) en forma de un sólido de color blanco, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48 (s, 9 H), 2,33-2,37 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,94-3,01 (m, 2 H), 7,31 (s, 2 H).

g) Una solución de éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (4,1 g, 15,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,65 g, 23,7 mmol) y trietilamina (3,20 g, 31,6 mmol) en metanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se recogió en acetato de isopropilo (50 ml) y se lavó dos veces con agua (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y secó, proporcionando éster *terc*-butilico del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (4,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

#### Éster *terc*-butilico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamidoil)-6-metil-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a éster *terc*-butilico del ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,34-2,41 (m, 5 H), 2,70 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 2 H), 4,85 (s a, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H).

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

a) A una solución de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (246 mg, 1,07 mmol) y DIPEA (415 mg, 3,21 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió PyBOP (589 mg, 1,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de añadir éster *terc*-butilico del ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (328 mg, 1,07 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora a 0 °C. La reacción se detuvo añadiendo agua, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el intermedio de éster hidroxi-amidina en bruto; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,10 min, [M+H]<sup>+</sup> = 482,27. Este material se disolvió en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de heptano:EA para proporcionar éster *terc*-butilico del ácido 3-[2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico (420 mg) en forma de un aceite



incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,26$  min,  $[M+H]^+ = 464,34$ .

b) El éster *terc*-butilico anterior (437 mg, 0,943 mmol) se disolvió en HCl ac. 6 N y la mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se lavó con EA y se secó a HV, proporcionando el compuesto del título (371 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 1,10$  min,  $[M+H]^+ = 408,21$ ; RMN  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,93 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,23 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,91 (hept,  $J = 6,8$  Hz), 2,37-2,43 (m, 5 H), 2,44 (s, 3 H), 2,62 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,74 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,91-2,98 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 10,26 (s a, 1 H).

### Ejemplo 1

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

A una solución de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (100 mg, 0,435 mmol) y DIPEA (169 mg, 1,31 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió TBTU (210 mg, 0,653 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de añadir N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (170 mg, 0,522 mmol). Se continuó agitando a 0 °C durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo agua. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con EA y dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el intermedio de éster de hidroxi-amidina en bruto. Este material se disolvió en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre placas preparativas de TLC con DCM que contenían 10% de  $NH_3$  7 N en metanol, seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (21 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 1,00$  min,  $[M+H]^+ = 483,26$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,21 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,79 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,47-3,55 (m, 1 H), 3,74-3,92 (m, 3 H), 4,16-4,24 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,23 (t a,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

### Ejemplo 2

#### 25 2-Etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol

A una solución de ácido 4-isobutil-6-metil-piridin-2-carboxílico (480 mg, 2,09 mmol) y DIPEA (810 mg, 6,27 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió PyBOP (1150 mg, 2,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de añadir 3-etil-4-N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (429 mg, 2,21 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h a 0 °C. La reacción se detuvo añadiendo agua y la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el intermedio de éster de hidroxi-amidina; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min,  $[M+H]^+ = 370,16$ . Este material se disolvió en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 7:3 de heptano:EA para proporcionar el compuesto del título (112 mg) en forma de un aceite de color púrpura pálido; CL-EM:  $t_R = 1,12$  min,  $[M+H]^+ = 352,17$ .

### 35 Ejemplo 3

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

A una solución de 2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (41 mg, 0,116 mmol) en isopropanol (3 ml) y NaOH ac. 3 N (0,4 ml), se le añadió (S)-3-cloro-1,2-propandiol (66 mg, 0,577 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h antes de añadir otra porción de (S)-3-cloro-1,2-propandiol (66 mg, 0,577 mmol) y NaOH ac. 3 N (0,4 ml). Se continuó agitando a 65 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo repetidamente con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre TLC preparativa usando DCM:metanol 9:1 para proporcionar el compuesto del título (16 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,02$  min,  $[M+H]^+ = 426,17$ .

### 45 Ejemplo 4

#### (S)-1-Amino-3-[2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol

a) A una solución de 2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (79 mg, 0,224 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron (R)-(+)-glicidol (25 mg, 0,335 mmol) y trifenilfosfina (88 mg, 0,335 mmol). La mezcla se agitó y se enfrió a 0 °C antes de añadir DEAD (58 mg, 0,335 mmol, en forma de una solución al 40% en tolueno). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 4 horas. Se añadió otra porción de (R)-(+)-glicidol (8 mg, 0,112 mmol), trifenilfosfina (30 mg, 0,112 mmol) y DEAD (19 mg, 0,112 mmol). Se continuó agitando durante 4 h antes de evaporar el disolvente. El producto en bruto se purificó sobre TLC preparativa usando 7:3 de heptano:EA para proporcionar 2-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-isobutil-6-metil-piridina (46 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,17$  min,  $[M+H]^+ = 408,19$ .

b) El epóxido anterior (46 mg, 0,114 mmol) se disolvió en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h en un recipiente cerrado herméticamente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando DCM que contenía 6% de  $\text{NH}_3$  7 N en metanol, proporcionando el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 0,88$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425,24$ .

### 5 Ejemplo 5

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

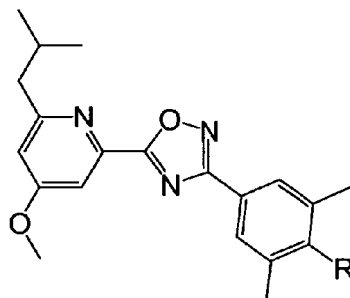
A una solución de (S)-1-amino-3-[2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi]-propan-2-ol (36 mg, 86  $\mu\text{mol}$ ), HOBt (14 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) y ácido glicólico (8 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ) en THF (3 ml), se le añadió EDC HCl (20 mg, 103  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirla con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando DCM que contenía 11% de metanol, proporcionando el compuesto del título (36 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,98$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483,21$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,97-2,08 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,59 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 2,69-2,78 (m, 5 H), 2,81 (s a, 1 H), 3,42 (s a, 1 H), 3,48-3,57 (m, 2 H), 3,74-3,93 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 3 H), 7,05 (s a, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 2 H).

### Ejemplo 6

#### 4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, partiendo de ácido 6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico y 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 1,01$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354,28$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,19-2,28 (m, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 2,78 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,96 (s, 1 H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H).

### Ejemplos 7 a 10



25

Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga a los Ejemplos previos partiendo de 4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol.

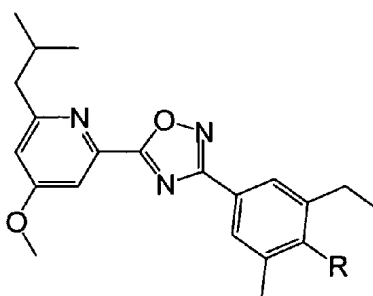
Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			$t_R$ [min]	$[\text{M}+\text{H}]^+$
7	4		0,98*	427,04
8	4		0,98*	427,02
9	5		0,86*	485,26
10	5		0,85*	485,21

**Ejemplo 10**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 2,16-2,27 (m, 1 H), 2,36 (s, 6 H), 2,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 3,47-3,71 (m, 2 H), 3,72-3,92 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 4,14-4,23 (m, 3 H), 6,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 5,3 Hz), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H).

5 **Ejemplo 11****2-Etil-4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2 , partiendo de ácido 6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 1,11 min, [M+H]<sup>+</sup> = 368,12; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 2,24 (hept, *J* = 6,8 Hz), 2,35 (s, 3 H), 2,73 (c, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 5,02 (s, 1 H), 6,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,89 (s, 2 H).

**Ejemplos 12 a 17**

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

Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			<i>t<sub>R</sub></i> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
12	3		1,01	442,12
13	3		1,01	442,11
14	4		1,02*	441,26
15	4		0,86	441,27
16	5		0,96	499,11
17	5		0,97	499,19

15

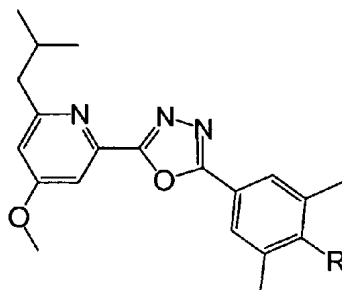
**Ejemplo 17**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,18-2,28 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,78 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,01 (s a, 1 H), 3,46-3,56 (m, 2 H), 3,74-3,93 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,16-4,24 (m, 3 H), 6,86 (s, 1 H), 7,08 (s a, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 18****4-[5-(6-Isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol**

10 a) A una solución de ácido 6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (270 mg, 1,10 mmol), hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (327 mg, 1,21 mmol) y DIPEA (455 mg, 3,52 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió PyBOP (858 mg, 1,65 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, seguido de una solución ac. 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el intermedio de hidrazida en bruto; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,00 min, [M+H]<sup>+</sup> = 462,23. Este material (1,13 g) se disolvió en DCM (15 ml) y piridina (1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (1,38 g, 4,89 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. La reacción se detuvo, añadiendo 3-dimetilamino-1-propilamina (50 mg, 0,49 mmol). La mezcla se lavó dos veces con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso 1 N seguido de agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA para proporcionar 2-[5-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-isobutil-4-metoxi-piridina (414 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,15 min, [M+H]<sup>+</sup> = 444,21.

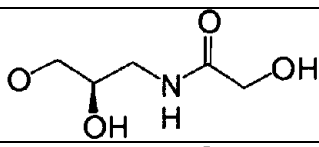
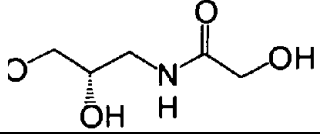
20 b) Se disolvió el éter bencilico anterior (414 mg, 0,934 mmol) en THF (5 ml) y metanol (5 ml) antes de añadir Pd/C (200 mg, Pd al 10%). La suspensión se hidrogenó a temperatura ambiente en una atmósfera de 0,1 MPa (1 bar) de H<sub>2</sub> durante 72 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró y secó, proporcionando el compuesto del título (308 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,77\* min, [M+H]<sup>+</sup> = 354,30; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,19-2,30 (m, 1 H), 2,36 (s, 6 H), 2,76 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 5,07 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H).

**Ejemplos 19 a 24**

Se prepararon los ejemplos siguientes partiendo del Ejemplo 18 de manera análoga a los Ejemplos anteriores.

Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
19	3		0,91*	428,18
20	3		0,98	428,16
21	4		0,84*	427,07
22	4		0,84*	427,04

(continuación)

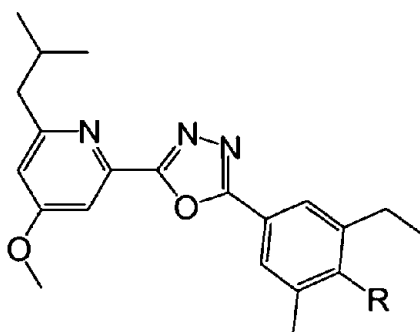
Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
23	5		0,78*	489,25
24	5		0,78	489,24

**Ejemplo 20**

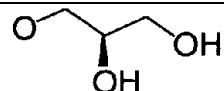
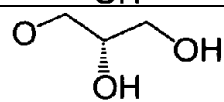
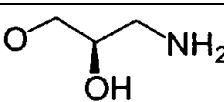
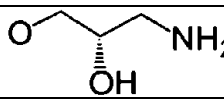
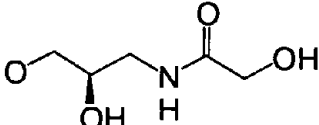
5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,15 (s a, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 2,78 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,82-3,97 (m, 5 H), 3,98 (s, 3 H), 4,13-4,20 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 2 H).

**Ejemplo 25****2-Etil-4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol**

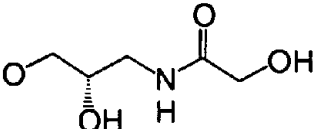
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 18, partiendo de ácido 6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-carboxílico e hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,04 min, [M+H]<sup>+</sup> = 368,33.

**Ejemplos 26 a 31**

Los siguientes Ejemplos se prepararon partiendo del Ejemplo 25 de manera análoga a los Ejemplos anteriores.

Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
26	3		0,94*	442,24
27	3		1,00	442,11
28	4		0,88*	441,26
29	4		0,87*	441,25
30	5		0,80*	499,26

(continuación)

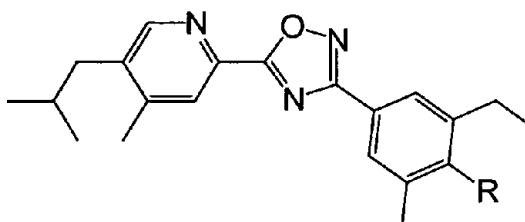
Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
31	5		0,80*	499,26

**Ejemplo 31**

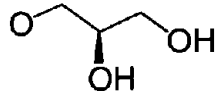
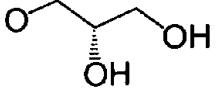
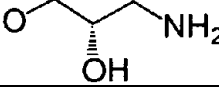
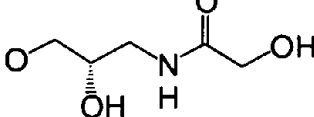
5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,19-2,28 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,70-2,79 (m, 4 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,76-3,93 (m, 4 H), 3,97 (s, 3 H), 4,18-4,25 (m, 3 H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 32****2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol**

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, partiendo de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,12 min, [M+H]<sup>+</sup> = 352,12.

**Ejemplos 33 a 36**

Se prepararon los siguientes Ejemplos partiendo del Ejemplo 32 de manera análoga a los Ejemplos anteriores.

Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
33	3		1,02	426,12
34	3		1,01	426,45
35	4		0,86	425,46
36	5		0,98	483,16

**15 Ejemplo 33**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 2,10 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,72-2,80 (m, 3 H), 3,81-3,98 (m, 4 H), 4,13-4,20 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

**Ejemplo 36**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,94 (hept, *J* = 6,8 Hz), 2,36 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,72 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,37 (s a, 1 H), 3,47-3,55 (m, 1 H), 3,64 (s a, 2 H), 3,74-3,92 (m, 3 H), 4,16-4,24 (m, 3 H), 7,16 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 37****3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-metil-propionamida**

A una solución de ácido 3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico (40 mg 89 μmol) en DMF (5 ml), se le añadió DIPEA (35 mg, 268 μmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir PyBOP (51 mg, 98 μmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir metilamina (58 μl de una solución 2 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa usando 1:4 de heptano:EA para proporcionar el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,10 min, [M+H]<sup>+</sup> = 421,25; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,34-2,41 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,76 (c, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 3,06-3,13 (m, 2 H), 5,38 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

**Ejemplo 38****3-{2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 37 usando etanolamina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,02 min, [M+H]<sup>+</sup> = 451,23; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 2,37-2,45 (m, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,73-2,81 (m, 2 H), 3,07-3,14 (m, 2 H), 3,44-3,50 (m, 2 H), 3,73-3,79 (m, 2 H), 5,84 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

**Ejemplo 39****N-(2-amino-etil)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionamida**

25 a) Se preparó éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-etil]-carbámico de manera análoga al Ejemplo 37, mediante acoplamiento de ácido (2-amino-etil)-carbámico con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,14 min, [M+H]<sup>+</sup> = 550,33.

30 b) Una solución de la amina protegida con *terc*-butiloxicarbonilo anterior (44 mg, 80 μmol) en HCl 4 M en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía 4% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,89 min, [M+H]<sup>+</sup> = 450,21.

**Ejemplo 40****Ácido 3-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-propiónico**

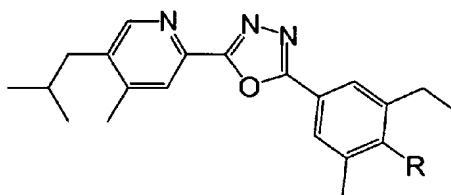
35 a) Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 3-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-propiónico de manera análoga al Ejemplo 37 mediante acoplamiento de clorhidrato de éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-propiónico con ácido 3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,18 min, [M+H]<sup>+</sup> = 535,33.

40 b) Una solución del éster *terc*-butílico anterior (40 mg, 75 μmol) en HCl 4 M en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de evaporar el disolvente. Se purificó el producto en bruto sobre placas de TLC preparativa usando 9:1 de DCM:metanol para proporcionar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,03 min, [M+H]<sup>+</sup> = 479,30; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H), 1,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 1,87-1,98 (m, 1 H), 2,34-2,41 (m, 5 H), 2,43-2,51 (m, 5 H), 2,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,68-2,77 (m, 2 H), 3,01-3,09 (m, 2 H), 3,39-3,61 (m, 2 H), 6,34 (s a, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

**Ejemplo 41****2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol**

50 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 18 partiendo de ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico e hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,07 min, [M+H]<sup>+</sup> = 357,18.

## Ejemplos 42 a 44



Se prepararon los siguientes Ejemplos partiendo del Ejemplo 41 de manera análoga a los Ejemplos anteriores.

Ejemplo	preparado de manera análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
42	3		0,96	426,15
43	4		0,83	425,27
44	5		0,92	483,23

5

## Ejemplo 42

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,94 (hept, J = 6,5 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,61 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,81-3,98 (m, 4 H), 4,15-4,21 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

## 10 Ejemplo 45

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

Se obtuvo el compuesto del título (30 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido de manera análoga al Ejemplo 2, partiendo de ácido 6-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (100 mg, 435 μmol) y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (85 mg, 435 μmol); CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,13 min, [M+H]<sup>+</sup> = 352,28.

## 15 Ejemplo 46

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

Se obtuvo el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro de manera análoga al Ejemplo 3 partiendo del Ejemplo 45 (30 mg, 85 μmol); CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,07 min, [M+H]<sup>+</sup> = 426,49; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,22 (hept, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,45 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,79 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,00 (s, 1 H), 3,80-3,96 (m, 4 H), 4,13-4,20 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

## 20 Ejemplo 47

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 32 (1,00 g, 2,85 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH acuoso 3 M (3 ml), se le añadió 2-bromo-etanol (1,42 g, 11,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h antes de añadir otra porción de 2-bromo-etanol (176 mg, 1,41 mmol). Se continuó agitando a 60 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 de heptano:EA a 3:1 para proporcionar el compuesto del título (900 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,10 min, [M+H]<sup>+</sup> = 396,09.

30



**Ejemplo 48****2-{2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamina**

- 5 a) Una solución del compuesto del Ejemplo 47 (900 mg, 2,28 mmol) y trietilamina (322 mg, 3,18 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir cloruro de metansulfonilo (313 mg, 2,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 de heptano:EA para proporcionar éster 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico (1,10 g) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,16 min, [M+H]<sup>+</sup> = 474,02.
- 10 b) Una solución del éster de ácido metansulfónico anterior (318 mg, 671 μmol) en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (10 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 60 °C durante 27 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa con 9:1 de DCM:metanol para proporcionar el compuesto del título (220 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min, [M+H]<sup>+</sup> = 395,08.

**Ejemplo 49****15 Ácido 1-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-azetidín-3-carboxílico**

- 20 Una solución de éster 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etílico de ácido metansulfónico (300 mg, 633 μmol), éster metílico del ácido azetidín-3-carboxílico (218 mg, 1,84 μmol) y trietilamina (129 mg, 1,26 mmol) en etanol (10 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 80 °C durante 96 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso 3 M y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó añadiendo de HCl acuoso y después se extrajo con EA (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (170 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,90 min, [M+H]<sup>+</sup> = 479,10; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,282 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,93 (hept, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,61 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,73 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,71-3,82 (m, 2 H), 3,97-4,08 (m, 1 H), 4,19-4,27 (m, 2 H), 4,37-4,62 (m, 2 H), 4,73-4,97 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).
- 25

**Ejemplo 50****Ácido 3-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamino)-propiónico**

- 30 Una solución de clorhidrato de éster etílico de β-alanina (88 mg, 570 μmol) en etanol (2 ml) se filtró sobre PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE de intercambio iónico. El intermedio éster de ácido metansulfónico del Ejemplo 48 (90 mg, 190 μmol) y trietilamina (77 mg, 760 μmol) se añadieron al filtrado y la mezcla se agitó en un vial cerrado herméticamente a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El éster etílico de ácido 3-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamino)-propiónico en bruto se disolvió en etanol (2 ml) y NaOH acuoso 1 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó añadiendo HCl ac. 1 N, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se separó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (24 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,90 min, [M+H]<sup>+</sup> = 466,79; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,60-2,68 (m, 4 H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,20-3,27 (m, 2 H), 3,27-3,33 (m, 2 H), 4,07-4,15 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).
- 40

**Ejemplo 51****N-(2-{2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida**

- 45 A una solución del compuesto del Ejemplo 48 (50 mg, 127 μmol) en THF (2 ml) y DMF (2 ml), se le añadió clorhidrato de EDC (27 mg, 139 μmol), HOBT (19 mg, 139 μmol), DIPEA (25 mg, 190 μmol) y ácido glicólico (11 mg, 139 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse y separarse mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,05 min, [M+H]<sup>+</sup> = 453,08; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,75-3,83 (m, 2 H), 3,93-3,99 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 7,03-7,15 (m, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

**50 Ejemplo 52****N-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida**

A una solución del compuesto del Ejemplo 48 (50 mg, 127 μmol) en THF (2 ml) y DMF (2 ml), se le añadió

clorhidrato de EDC (27 mg, 139  $\mu$ mol), HOBt (19 mg, 139  $\mu$ mol), DIPEA (25 mg, 190  $\mu$ mol) y BOC-sarcosina (26 mg, 139  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró y se separó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (23 mg) en forma de un aceite rojizo; CL-EM:  $t_R$  = 0,89 min,  $[M+H]^+$  = 466,05.

### Ejemplo 53

#### (2-{2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-amida de ácido etansulfónico

Una solución del intermedio éster de ácido metansulfónico del Ejemplo 48 (25 mg, 53  $\mu$ mol) y sal potásica de etansulfonamida (16 mg, 106  $\mu$ mol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R$  = 1,14 min,  $[M+H]^+$  = 487,14.

### Ejemplo 54

#### Amida de ácido N-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-N',N'-dimetil-sulfámico

A una solución del compuesto del Ejemplo 48 (100 mg, 253  $\mu$ mol) y DIPEA (39 mg, 304  $\mu$ mol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (40 mg, 279  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R$  = 1,16 min,  $[M+H]^+$  = 502,17; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (c,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 2,89 (s, 6 H), 3,51 (c,  $J$  = 5,3 Hz, 2 H), 3,98 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2 H), 4,75 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

### Ejemplo 55

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 32 (100 mg, 285  $\mu$ mol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (56 mg, 427  $\mu$ mol), seguido de cloromalonato de dimetilo (57 mg, 341  $\mu$ mol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. El extracto orgánico se concentró y el producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa usando 4:1 de heptano:EA para proporcionar éster dimetílico del ácido 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-malónico (95 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R$  = 1,17 min,  $[M+H]^+$  = 482,01. Este material (95 mg, 197  $\mu$ mol) se disolvió en etanol (10 ml) y se trató con  $NaBH_4$  (60 mg, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h antes de detener la reacción con agua. La mezcla se extrajo dos veces con EA y los extractos combinados se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre placas de TLC usando 1:1 de heptano:EA para proporcionar el compuesto del título (44 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R$  = 1,02 min,  $[M+H]^+$  = 426,01; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3 H), 1,95 (hept,  $J$  = 6,3 Hz, 1 H), 2,08 (t a,  $J$  = 5,5 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 2,80 (c,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 3,91-4,05 (m, 4 H), 4,19 (quint,  $J$  = 4,5 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

### Ejemplo 56

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

2-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-5-isobutil-4-metil-piridina (200 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro de manera análoga al Ejemplo 1 partiendo de 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (281 mg, 871  $\mu$ mol) y ácido 5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxílico (200 mg, 871  $\mu$ mol); CL-EM:  $t_R$  = 1,24 min,  $[M+H]^+$  = 480,20. Este material (200 mg, 417  $\mu$ mol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre TLC preparativa usando 1:1 de heptano:EA para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R$  = 1,06 min,  $[M+H]^+$  = 440,05; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 6 H), 1,31 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,63 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (c,  $J$  = 7,8 Hz, 2 H), 3,94-4,04 (m, 4 H), 4,05 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 4 H), 7,94 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

### Ejemplo 57

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

a) A una solución del compuesto del Ejemplo 32 (315 mg, 896  $\mu$ mol) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (2 ml), se le añadió (R)-epiclorohidrina (249 mg, 2,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18

h antes de añadir otra porción de (R)-epiclorohidrina (249 mg, 2,69 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. El extracto orgánico se concentró y el producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa usando 7:3 de heptano:EA para proporcionar 2-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-isobutil-4-metil-piridina (233 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,18$  min,  $[M+H]^+ = 408,09$ .

b) Una solución del intermedio epóxido anterior (20 mg, 49  $\mu$ mol) en 41% de metilamina en agua (2 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite rojizo; CL-EM:  $t_R = 0,89$  min,  $[M+H]^+ = 439,07$ .

#### 10 Ejemplo 58

##### **1-{2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-3-((2S)-2-hidroxi-etilamino)-propan-2-ol**

Una solución del intermedio epóxido del Ejemplo 57 (etapa a, 25 mg, 61  $\mu$ mol) y etanolamina (19 mg, 18  $\mu$ mol) en etanol (5 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+H]^+ = 469,12$ .

#### Ejemplo 59

##### **((2S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido etansulfónico**

Una solución del intermedio epóxido del Ejemplo 57 (etapa a, 25 mg, 61  $\mu$ mol) y sal potásica etansulfonamida (27 mg, 184  $\mu$ mol) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó sobre HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,07$  min,  $[M+H]^+ = 517,12$ .

#### Ejemplo 60

##### **Éster metílico del ácido 3-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico**

Una solución del intermedio epóxido del Ejemplo 57 (etapa a, 150 mg, 368  $\mu$ mol), clorhidrato de éster metílico de  $\beta$ -alanina (113 mg, 736  $\mu$ mol) y trietilamina (93 mg, 920  $\mu$ mol) en metanol (5 ml) se agitó a 60 °C durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa usando DCM:metanol 10:1 para proporcionar el compuesto del título (53 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 0,92$  min,  $[M+H]^+ = 511,18$ .

#### Ejemplo 61

##### **Ácido 3-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico**

Una solución del compuesto del Ejemplo 60 (53 mg, 101  $\mu$ mol) en etanol (1 ml) y NaOH acuoso 1 M (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El etanol se evaporó, la solución restante se neutralizó añadiendo de HCl acuoso 1 N y la mezcla se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido de color blanco; CL-EM:  $t_R = 0,88$  min,  $[M+H]^+ = 497,08$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,98 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,27 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,93 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,60 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,65-2,83 (m, 4 H), 3,18-3,40 (m, 4 H), 3,82-3,96 (m, 2 H), 4,52-4,61 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

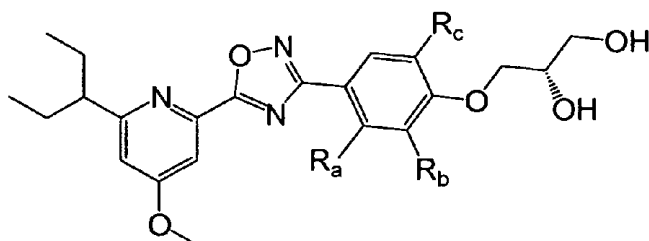
#### Ejemplo 62

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

Se preparó 2-((R)-3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-(1-etil-propil)-4-metil-piridina (42 mg) mediante acoplamiento y ciclización de ácido 6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2-carboxílico (67 mg, 323  $\mu$ mol) con (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (130 mg, 420  $\mu$ mol), tal como se describió en el Ejemplo 1. Este material se disolvió en dioxano (5 ml) y HCl acuoso 2 M (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó sobre TLC preparativa usando DCM que contenía 10% de  $NH_3$  7 N en metanol para proporcionar el compuesto del título (25 mg) en forma de un vidrio amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,80$  min,  $[M+H]^+ = 440,27$ ; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,79 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,72-2,83 (m, 4 H), 3,82-4,00 (m, 5 H), 4,13-4,21 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

**Ejemplo 63****N-[(S)-3-(2-Etil-4-{5-[6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida**

5 Se preparó el compuesto del título (35 mg) mediante acoplamiento y ciclización de ácido 6-(1-etil-propil)-4-metil-piridin-2- carboxílico (67 mg, 323  $\mu\text{mol}$ ) y N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (137 mg, 420  $\mu\text{mol}$ ), tal como se describió en el Ejemplo 1; CL-EM\*:  $t_R = 1,01$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497,23$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6 H), 1,31 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,79 (quint,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,70-2,80 (m, 3 H), 3,48-3,56 (m, 2 H), 3,75-3,93 (m, 3 H), 4,18-4,24 (m, 3 H), 7,11 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

10 **Ejemplos 64 a 68**

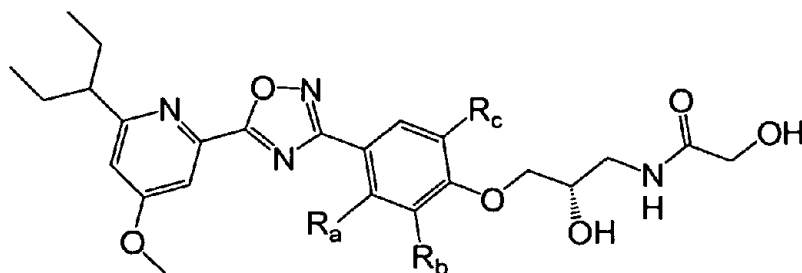
Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 62, partiendo de ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico y la 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-benzamidina adecuada.

Ejemplo	$R_a$	$R_b$	$R_c$	CL-EM**	
				$t_R$ [min]	$[\text{M}+\text{H}]^+$
64	H	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	0,78	456,32
65	H	$\text{CH}_3$	Cl	0,78	462,17
66	H	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	0,75	458,29
67	H	$\text{OCH}_3$	Cl	0,77	478,18
68	$\text{OCH}_3$	H	H	0,68	444,21

15

**Ejemplo 64**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,79 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 4 H), 2,09 (t a,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,72-2,81 (m, 4 H), 3,82-3,94 (m, 2 H), 3,94-3,97 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

20 **Ejemplos 69 a 72**

25 Los Ejemplos siguientes se prepararon de manera análoga al Ejemplo 62 partiendo de ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico y el 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-propil}-acetamida adecuado.

Ejemplo	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	CL-EM**	
				t <sub>R</sub> [min]	[M+H] <sup>+</sup>
69	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,75	513,80
70	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,73	499,22
71	H	CH <sub>3</sub>	Cl	0,75	519,25
72	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	0,72	515,20

**Ejemplo 69**

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,78 (quint, J = 7,3 Hz, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,71-2,79 (m, 3 H), 2,92 (s, 1 H), 3,45-3,56 (m, 2 H), 3,76-3,81 (m, 1 H), 3,84 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 1 H), 3,90 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,19-4,24 (m, 3 H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 5,3 Hz), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

**Ejemplo 73****4-{5-[6-(1-Etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-metil-6-propil-fenol**

10 Se preparó el compuesto del título (3 mg) mediante acoplamiento y ciclización de clorhidrato de ácido 6-(1-etil-propil)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (64 mg, 246 μmol) y 4,N-dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamidina (54 mg, 259 μmol) como se ha descrito en el Ejemplo 1; CL-EM\*\*: t<sub>R</sub> = 0,88 min, [M+H]<sup>+</sup> = 396,29.

**Ejemplo 74****N-((2S)-3-{2-etil-4-[3-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

15 Se preparó el compuesto del título (32 mg) mediante acoplamiento y ciclización de N-hidroxi-5-isobutil-4-metil-piridin-2-carboxamidina (40 mg, 193 μmol) con ácido 3-etil-4-[(S)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-acetilamino)-propoxi]-5-metil-benzoico (60 mg, 193 μmol) tal como se describió en el Ejemplo 1; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,95 min, [M+H]<sup>+</sup> = 482,86.

**Ejemplo 75: Ensayo GTPγS para determinar los valores CE<sub>50</sub>**

20 Se llevaron a cabo los ensayos de adhesión GTPγS en placas microtituladoras de 96 receptáculos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μl, usando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones de Ensayo son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), 1 μM de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM <sup>35</sup>S-GTPγS (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de  
25 ensayo se disolvieron y diluyeron en 100% de DMSO y se pre-incubaron a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μl del buffer de ensayo anterior, en ausencia de <sup>35</sup>S-GTPγS. Después de adición de 50 μl de <sup>35</sup>S-GTPγS, el ensayo se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo se determinó mediante transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando un cosechador de células de Packard Biosciences, y las placas se lavaron con 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (70%/30%) enfriado con hielo, se secaron y  
30 sellaron en el fondo después de adición de 25 μl de MicroScint20 (Packard Biosciences, order# 6013621), sellado en la parte superior. Se midió el <sup>35</sup>S-GTPγS unido a membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

35 CE<sub>50</sub> es la concentración de agonista induciendo 50 % de adhesión <sup>35</sup>S-GTPγS máxima específica. La adhesión específica se determina mediante sustracción de adhesión no específica de adhesión máxima. Adhesión máxima es la cantidad de cpm unido a la placa Multiscreen en presencia de 10 μM de S1P. La adhesión no específica es la cantidad de adhesión en ausencia de un agonista en el ensayo. Los valores CE<sub>50</sub> de los compuestos de los Ejemplos 2, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 21, 22, 28, 29, 45 y 60 no han sido medidos. Han sido medidas las actividades agonísticas (valores CE<sub>50</sub>) de los otros compuestos ejemplificados. El valor EC<sub>50</sub> medido del compuesto del Ejemplo 43 fue superior a 10 μM. Los valores CE<sub>50</sub> de todos los otros compuestos ejemplificados están en el rango de 0,2 a 7600 nM con un promedio de 345 nM. Las actividades agonísticas de algunos compuestos de Fórmula (I) se exhiben en la  
40 Tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	CE <sub>50</sub> [nM]
1	1,2
10	2,7
17	2,3
33	7,2
34	9,1
40	3,3
50	5,1
51	8,8
55	4,7
58	11,2
59	11,9
61	2,3
62	2,2
65	9,4
69	3,1
70	2,8
71	0,8
72	8,8
74	9,0

**Ejemplo 76: Determinación de la Eficacia *In vivo***

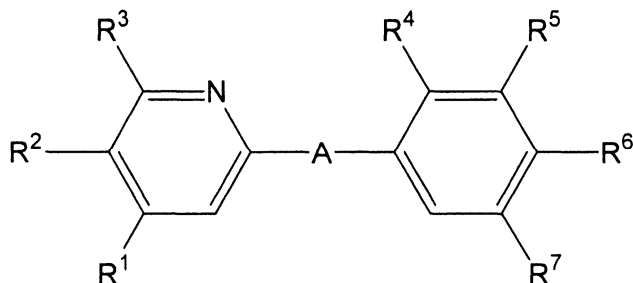
- 5 La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se determina midiendo la circulación de linfocitos después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) a ratas normotensas macho Wistar. Los animales se alojaron en condiciones de aclimatación controlada con un ciclo de 12 h-de luz/oscuridad, y tenían libre acceso a comida normal para rata y agua bebible. La sangre se recogió antes y después de 3, 6 y 24 h de la administración del fármaco. La sangre completa se sometió a hematología usando Advia Hematology system (Bayer Diagnostics, Zürich, Switzerland).
- 10 Todos los datos se presentan como promedio  $\pm$  SEM. Los análisis estadísticos se llevan a cabo mediante análisis de variación (ANOVA) usando Estadística (StatSoft) y el procedimiento Student-Newman-Keuls para múltiples comparaciones. La hipótesis nula se descarta cuando  $p < 0,05$ .
- 15 Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre el conteo de linfocitos 6 horas después de administración oral de 10 mg/kg de algunos compuestos de Fórmula (I) a ratas macho Wistar normotensas en comparación con un grupo de animales tratados con un solo vehículo. El conteo de linfocitos después de 6 horas de la administración oral ha sido medido para 7 de los compuestos ejemplificados (Tabla 2) y están en el rango de -35 % a -74% con el promedio de -64%.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Conteo de Linfocitos
1	-74%
5	-67%
17	-66%
34	-70%
36	-74%
40	-35%
55	-65%*
* 3 h después de la administración.	

## REIVINDICACIONES

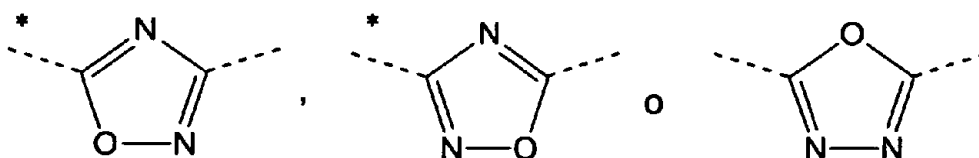
1. Un compuesto de Fórmula (I),



5

Fórmula (I)

en la que  
A representa



10

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

**R<sup>1</sup>** representa metilo, etilo o metoxi; **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno; y **R<sup>3</sup>** representa alquilo C<sub>2-5</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; o

**R<sup>1</sup>** representa alquilo C<sub>2-5</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>; **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno; y **R<sup>3</sup>** representa metilo o etilo; o

**R<sup>1</sup>** representa metilo, etilo, o metoxi; **R<sup>2</sup>** representa alquilo C<sub>3-5</sub>; y **R<sup>3</sup>** representa hidrógeno;

15

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno;

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

**R<sup>6</sup>** representa -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 1-(3-carboxi-azetidínil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidínil)-3-propionilo,

1-(3-carboxi-pirrolidínil)-3-propionilo, hidroxí, hidroxí-alcoxi C<sub>2-4</sub>, di-(hidroxí-alquilo C<sub>1-2</sub>)-alcoxi C<sub>1-2</sub>, 2,3-dihidroxí-

propoxi, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido

azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido

pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-

hidroxipropoxi, 3-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxí-3-[(ácido

pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxí-3-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-

propoxi, 2-hidroxí-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxí-3-[(éster de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácido

pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

NHCOR<sup>64</sup>, o -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>;

**R<sup>61</sup>** representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, carboximetilo, 1-(alquilcarboxi C<sub>1-5</sub>)metilo, 2-carboxietilo, 2-

(alquilcarboxi C<sub>1-5</sub>)etilo, 2-aminoetilo, o 2-metiloamino-etilo;

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

30

**R<sup>63</sup>** representa alquilo C<sub>1-3</sub>, metilamino, etilamino, o dimetilamino;

**R<sup>64</sup>** representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, 2-aminoetilo, o 2-metilaminoetilo;

n representa el número entero 1 ó 2; y

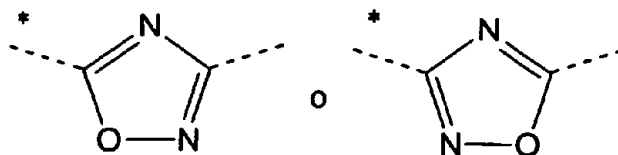
**R<sup>7</sup>** representa hidrógeno, metilo o cloro;

o sales del mismo.

35

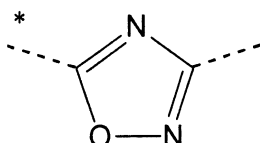
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa





en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I); o sales del mismo.

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



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo piridina de Fórmula (I); o sales del mismo.

- 10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^1$  representa metilo o metoxi,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa alquilo  $C_{2-4}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ ; o sales del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^1$  representa alquilo  $C_{2-4}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^3$  representa metilo; o sales del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^1$  representa metilo,  $R^2$  representa alquilo  $C_4$  y  $R^3$  representa hidrógeno; o sales del mismo.

- 15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos uno de  $R^5$  y  $R^7$  representa un grupo distinto de hidrógeno; o sales del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^5$  representa alquilo  $C_{1-3}$  o metoxi, y  $R^7$  representa metilo o cloro; o sales del mismo.

- 20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^6$  representa  $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, di-(hidroxi-alquilo  $C_{1-2}$ )-alcoxi  $C_{1-2}$ , 2,3-dihidroxi-propoxi,  $-OCH_2-(CH_2)_n-NR^{61}R^{62}$ , 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido 2-[(ácido 2-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi,  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$ , 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster de alquilo pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ; o sales del mismo.

- 30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^6$  representa 2,3-dihidroxi-propoxi o  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$ ; o sales del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre grupo que consiste en:

- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-6-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-(4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenoxi)-propil)-acetamida;  
 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-(4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetilfenoxi)-propil)-acetamida;  
 40 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 (S)-3-{4-[5-(6-isobutil-4-metoxi-piridin-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;  
 (R)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxil}-propano-1,2-diol;  
 (S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;

N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida; y  
 ácido 3-(3-{2-etil-4-(5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenil}-propionilamino)-propiónico;  
 o sales de dichos compuestos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre grupo que consiste en:

2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilmina;  
 ácido 3-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etilamino)-propiónico;  
 N-(2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxiacetamida;  
 2-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,3-diol;  
 (S)-1-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-3-(2-hidroxi-etilamino)-propano-2-ol;  
 ((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido etansulfónico;  
 ácido 3-((S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico;  
 (S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;  
 N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 (S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;  
 (S)-3-(2-cloro-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;  
 N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-(4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-(2-cloro-4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-(4-[5-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; y  
 N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(5-isobutil-4-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 o sales de dichos compuestos.

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

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

15. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo al trasplante de órganos tales como, riñón, hígado, corazón, pulmón páncreas, cornea y piel; enfermedad de injerto contra huésped ocasionada por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.