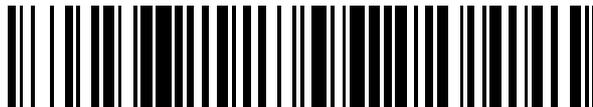


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 845**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2010 E 10742897 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2454255**

54 Título: **Derivados de piridin-4-ilo como agonistas de S1P1/EDG1**

30 Prioridad:

**16.07.2009 WO PCT/IB2009/053089**

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

**06.02.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 441 845 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de piridin-4-ilo como agonistas de S1P1/EDG1

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender el organismo contra microorganismos y sustancias extrañas que causan infección o enfermedad. Los mecanismos reguladores complejos aseguran que la respuesta inmunitaria se dirija contra la sustancia u organismo invasor y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no están regulados y pueden desarrollar respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es una lesión grave de órganos, células, tejidos o articulaciones. Con los  
15 tratamientos actuales, en general, todo el sistema inmunitario está deprimido y la capacidad del organismo de reaccionar a infecciones está también comprometida de forma grave. Los fármacos típicos de esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, 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 antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) pueden reducir el dolor y la inflamación pero  
20 presentan efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citocinas.

Los compuestos activos de uso oral con propiedades inmunomoduladoras que no comprometan las respuestas inmunitarias y con efectos secundarios reducidos mejorarían de manera significativa los tratamientos actuales de enfermedades inflamatorias no controladas.

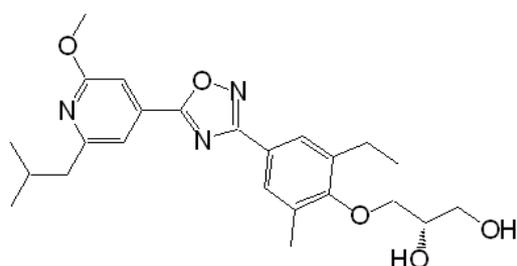
25 En el sector del trasplante de órganos debe suprimirse la respuesta inmunitaria del huésped para evitar el rechazo del órgano. Los receptores de trasplante de órganos pueden sufrir algún rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunodepresores. El rechazo ocurre más frecuentemente en las primeras semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden ocurrir meses o incluso años después del trasplante. Se usan habitualmente combinaciones de tres o cuatro medicamentos para proporcionar una protección máxima contra  
30 el rechazo, mientras se minimizan los efectos secundarios. Los fármacos estándar actuales usados para el tratamiento del rechazo de órganos transplantados interfieren con rutas intracelulares discretas en la activación de los leucocitos de tipo T o de tipo B. Ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus o FK506, que interfieren con la liberación o con la señalización de la citocina; azatioprina o leflunomida que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-deoxispergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

35 Los efectos benéficos de las terapias inmunodepresoras amplias se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunodepresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunitario contra infecciones y tumores malignos. Además, los fármacos inmunodepresores estándar se usan frecuentemente en dosis altas y pueden causar o acelerar la lesión de los órganos.

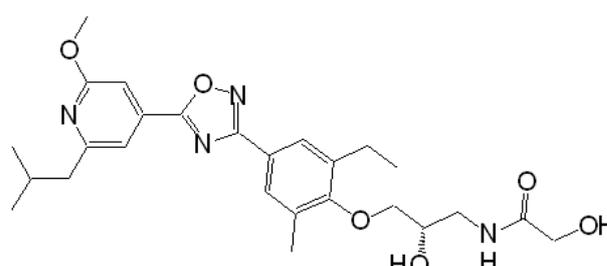
**Descripción de la invención**

40 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I) que son agonistas del receptor S1P1/EDG1 acoplado a la proteína G y que tienen un efecto inmunomodulador potente y de larga duración que se logra mediante la reducción del número de linfocitos T y B en circulación e infiltrados, sin afectar a su maduración, memoria o expansión. La reducción de los linfocitos T/B en circulación como resultado del agonismo de S1P1/EDG1,  
45 posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa de células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace que estos compuestos sean útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias no controladas y para la mejora de la función vascular. El documento de la técnica anterior WO 2008/029371 divulga compuestos que actúan como agonistas del receptor S1P1/EDG1 y que presentan un efecto inmunomodulador tal como se ha descrito anteriormente. De manera inesperada, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen un potencial reducido de constricción de los tejidos/vasos de las vías  
50 respiratorias en comparación con compuestos del documento de la técnica anterior WO 2008/029371. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención demuestran ser superiores respecto a su perfil de seguridad, es decir, presentan un menor riesgo de broncoconstricción.

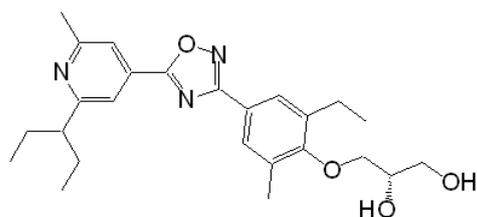
Ejemplos del documento WO 2008/029371 que se consideran los análogos más próximos de la técnica anterior se muestran en la Figura 1.



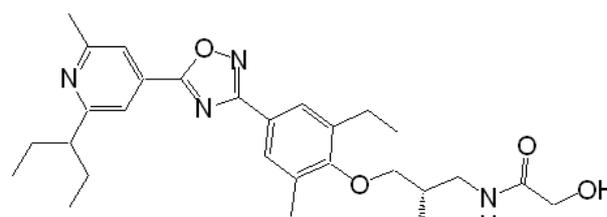
Ejemplo 222



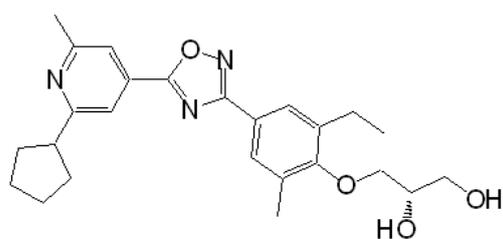
Ejemplo 226



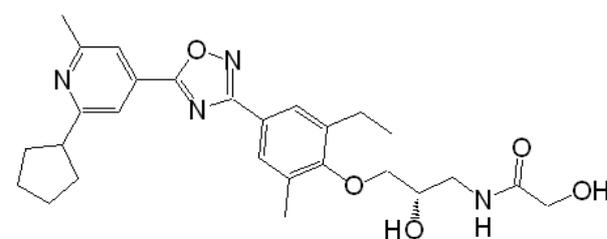
Ejemplo 196



Ejemplo 204



Ejemplo 229



Ejemplo 233

**Figura 1:** Estructura de los ejemplos del documento de la técnica anterior WO 2008/029371 que se consideran los análogos más próximos a los compuestos de la presente invención.

5 Los datos sobre la constricción de anillos de tráquea de rata compilados en la Tabla 1 ilustran la superioridad de los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos del documento de la técnica anterior WO 2008/029371.

10 Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1 y 6 de la presente invención presentan un potencial significativamente reducido de constricción de los anillos de tráquea de rata en comparación con los compuestos de los ejemplos 222 y 226 de la técnica anterior del documento WO 2008/029371, respectivamente. Además, los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 6 de la presente invención también presentan un potencial reducido de constricción de anillos de tráquea de rata en comparación con los compuestos ejemplos 196 y 204 de la técnica anterior del documento WO 2008/029371, respectivamente. Estos datos demuestran que los compuestos en los que  $R^1$  representa 3-pentilo y  $R^2$  representa metoxi son superiores en comparación con los compuestos de la técnica anterior más cercana del documento WO 2008/029371, es decir, los compuestos en los que  $R^1$  representa un isobutilo y  $R^2$  representa metoxi o en los que  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa 3-pentilo. Además, también el compuesto del ejemplo 16 de la presente invención, en el que  $R^1$  es 3-metil-but-1-ilo y  $R^2$  es metoxi, presenta un potencial marcadamente reducido de constricción de anillos de tráquea de rata en comparación con su análogo más cercano de la técnica anterior, el ejemplo 226 del documento WO 2008/029371 en el que  $R^1$  es isobutilo y  $R^2$  es metoxi.

20 La superioridad inesperada de los compuestos de la presente invención también resulta evidente a partir de la observación de que los compuestos del ejemplo 2 y del ejemplo 7 de la presente invención presentan un potencial marcadamente reducido de constricción de anillos de tráquea de rata en comparación con los compuestos de la técnica anterior, ejemplos 229 y 233 del documento WO 2008/029371, respectivamente. Esto prueba que los compuestos en los que  $R^1$  representa ciclopentilo y  $R^2$  representa metoxi son superiores en comparación con los compuestos más próximos de la técnica anterior del documento WO 2008/029371, es decir, los compuestos en los que  $R^1$  representa metilo y  $R^2$  representa ciclopentilo.

Además, el compuesto del ejemplo 3 de la presente invención presenta el mismo bajo potencial de constricción de anillos de tráquea de rata que su S-enantiómero, es decir, el compuesto del ejemplo 2 de la presente invención, lo que indica que la configuración en esa posición no tiene un efecto significativo en la constricción de la tráquea. Además, también el ejemplo 21 de la presente invención muestra el mismo bajo potencial de constricción de anillos de tráquea de rata que el presente ejemplo 2, que difiere del ejemplo 21 en tan solo el enlazante A (que forma un 5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol en lugar de un 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol). Esto indica que la naturaleza del oxadiazol tampoco es crítica respecto a la constricción de la tráquea.

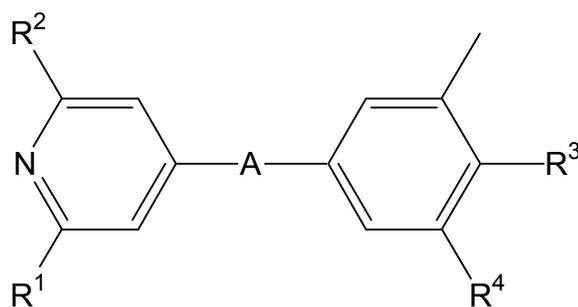
**Tabla 1:** Constricción de tráquea de rata en % de la constricción inducida por KCl 50 mM. n.d. = no determinado. Para los detalles experimentales y para más datos véase el ejemplo 33.

Compuesto	% de constricción de la tráquea	
	a 1 $\mu$ M	a 10 $\mu$ M
Ejemplo 196 de la técnica anterior	82	n.d.
Ejemplo 204 de la técnica anterior	112	n.d.
Ejemplo 222 de la técnica anterior	<5	124
Ejemplo 226 de la técnica anterior	133	n.d.
Ejemplo 229 de la técnica anterior	18	n.d.
Ejemplo 233 de la técnica anterior	120*	n.d.
Ejemplo 1	<5	24
Ejemplo 2	<5	<5
Ejemplo 3	<5	n.d.
Ejemplo 6	<5	100
Ejemplo 7	50	n.d.
Ejemplo 16	<5	n.d.
Ejemplo 21	<5	n.d.
* resultado obtenido a una concentración del compuesto de 300 nM.		

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con fármacos estándar que inhiben la activación de los linfocitos T, para proporcionar una nueva terapia de inmunomodulación con una propensión reducida a infecciones en comparación con la terapia de inmunodepresión estándar. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con dosis reducidas de terapias inmunodepresoras estándar, proporcionando, por una parte, un actividad inmunomoduladora eficaz, mientras por otra parte se reduce el daño final a los órganos asociado con dosis más altas de los fármacos estándar inmunodepresores. La observación de la función de la capa de células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de los compuestos en la mejora de la función vascular.

Se conocen en la técnica la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano, y se publican, por ejemplo, en: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* **265** (1990), 9308–9313; el documento WO 91/15583, publicado el 17 de octubre de 1991; el documento WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúa usando un ensayo de GTP $\gamma$ S para determinar los valores de CE<sub>50</sub> y midiendo los linfocitos en circulación en la rata después de la administración por vía oral, respectivamente (véase en la parte experimental).

i) En una primera realización, la invención se relaciona con compuestos de piridina de la fórmula (I),



Fórmula (I)

en las 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 3-pentilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

**R**<sup>2</sup> representa metoxi;

10 **R**<sup>3</sup> representa 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

**R**<sup>4</sup> representa etilo o cloro.

ii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en los que el estereocentro de los grupos **R**<sup>3</sup> 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH y -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH está en la configuración S.

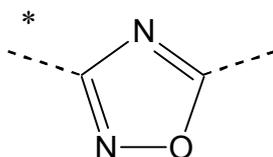
15 iii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con la realización i), en los que el estereocentro de los grupos **R**<sup>3</sup> 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH y -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH está en la configuración R.

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



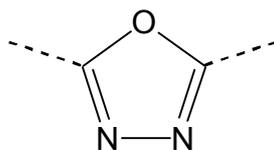
en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo piridina de fórmula (I).

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



25 en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo piridina de fórmula (I).

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



- vii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que  $R^1$  representa 3-pentilo.
- 5 viii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que  $R^1$  representa 3-metil-but-1-ilo.
- ix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que  $R^1$  representa ciclopentilo.
- x) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que  $R^1$  representa ciclohexilo.
- 10 xi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en los que  $R^3$  representa 2,3-dihidroxiopropoxilo.
- xii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en los que  $R^3$  representa  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO-CH_2OH$ .
- 15 xiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en los que  $R^3$  representa  $-OCH_2-CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CO-CH_2OH$ .
- xiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en los que  $R^3$  representa  $-NHSO_2CH_3$ .
- xv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en los que  $R^3$  representa  $-NHSO_2CH_2CH_3$ .
- 20 xvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xv), en los que  $R^4$  representa etilo.
- xvii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xv), en los que  $R^4$  representa cloro.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica.
- Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se pretende hacer referencia a un único compuesto, sal, o similar.
- 30 Cualquier referencia precedente o posterior en el presente documento a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse que se refiere también a sus sales, de manera especial a sus sales farmacéuticamente aceptables, o a un compuesto de fórmula (I), según sea apropiado y conveniente.
- 35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases no tóxicas, inorgánicas u orgánicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.
- 40 La presente invención también incluye los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, de manera especial los compuestos marcados con  $^2H$  (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto en que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente del número másico que se encuentra frecuentemente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, en especial los compuestos marcados con  $^2H$  (deuterio), y las sales de los mismos se encuentran en el ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2H$  (deuterio) puede provocar una mayor estabilidad metabólica, lo que tiene como consecuencia, por ejemplo, una semivida superior o menores requerimientos de dosificación, o puede provocar una menor inhibición de las enzimas citocromo P450, lo que tiene como consecuencia, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están marcados con isótopos o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están marcados con isótopos de ninguna manera. Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos pueden prepararse de manera

análoga a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variante isotópica apropiada de los reactivos o de las materias primas adecuadas.

Los ejemplos de los compuestos de piridina de acuerdo con la fórmula (I) se seleccionan de entre:

- 5 (S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 10 (S)-3-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol; {2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-[(S)-3-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-N-metil-acetamida;
- N-(2-cloro-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 N-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- N-[(S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 25 (S)-3-(2-etil-4-{5-[2-metoxi-6-(3-metil-butyl)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-metoxi-6-(3-metil-butyl)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- N-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida;
- 30 N-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- N-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- (S)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 35 N-[(S)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(R)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 40 N-[(S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida; y
- N-[(R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida.

Los ejemplos de los compuestos de piridina de acuerdo con la fórmula (I) se seleccionan también de entre:

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

N-(2-etil-4-(5-(2-isopentil-6-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida.

- 5 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 por vía parenteral, y son adecuados para disminuir el número de linfocitos en circulación y para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

- 10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo que sea familiar para cualquier experto en la técnica (veáse por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros productos terapéuticos, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo adecuados, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables, y si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

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

- Dichas enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado y que se pueden prevenir/ tratar con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en rechazo de órganos, tejidos o células transplantados; enfermedades de injerto contra huésped producidas por el trasplante; síndromes autoinmunitarios, incluida la artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípidos; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes de tipo I; uveitis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, úveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica de aloinjerto; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, incluidas fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborréica; liquen plano; pénfigo; Penfigoide ampolloso; epidermolisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial de la córnea; leucoma de la córnea; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerante; oftalmopatía de Grave; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma de los bronquios; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma al polvo; asma crónica o inveterata; asma tardía 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 ulcerante; lesión vascular causada por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad vírica; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; neuropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico-urémico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica anemia; púrpura trombocitopénico idiopático; anemia hemolítica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroso; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma común; ictiosis común; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de linfocitos T; poliarteritis nudosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la encía, periodonto, hueso alveolar, substantia ossea dentis; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de isquemia-reperfusión de los órganos que ocurre durante la preservación; choque endotóxico; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal isquémica aguda; insuficiencia crónica renal; cáncer de pulmón; tumor maligno de origen linfoide; leucemias linfocíticas crónicas o agudas; linfoma; enfisema pulmonar; cataratas; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrices del vítreo; quemadura alcalina de la córnea; dermatitis eritematosa; dermatitis ampollosa; dermatitis del cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad de las arterias periféricas; carcinogénesis; tumores sólidos cancerosos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis aguda del hígado; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de aparición tardía e insuficiencia hepática "aguda sobre crónica".

- 60 Las enfermedades o trastornos preferentes que se pueden prevenir y/o tratar con los compuestos los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado,

corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades injerto contra huésped producidas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, incluida la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, úveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, incluidas fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis de tumores.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferentes que se pueden tratar y/o prevenir con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados de entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades injerto contra huésped producidas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados de entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Las enfermedades o trastornos muy particularmente preferentes que se pueden prevenir y/o tratar con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan de entre esclerosis múltiple y psoriasis.

Los compuestos de la fórmula (I) también son útiles en un procedimiento para la prevención o el 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).

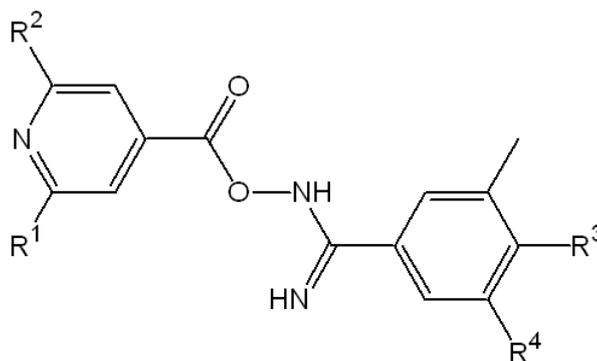
Además, los compuestos de fórmula (I) son útiles, en combinación con uno o más agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferente de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en inmunodepresores, corticosteroides, NSAID, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citocinas, inhibidores de citocinas, antagonistas de receptores de citocina y receptores recombinantes de citocina.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para usar en combinación con diversos agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se mencionan en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos presentados más adelante, mediante los procedimientos presentados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares que se usen, pero dichas condiciones se pueden determinar por parte de un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacción que se presenta más adelante. Solo se describen unas pocas posibilidades de síntesis que conducen a compuestos de fórmula (I).

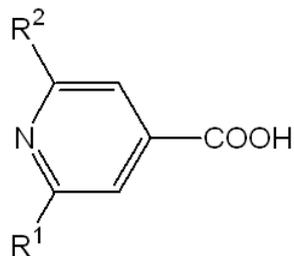
Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado de 5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan mediante la reacción de un compuesto de estructura 1 en un disolvente tal como tolueno, piridina, DMF, THF, dioxano, DME, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de coadyuvantes 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 eliminadores de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, tamices moleculares, reactivo de Burgess, etc.) (Lit.: 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).



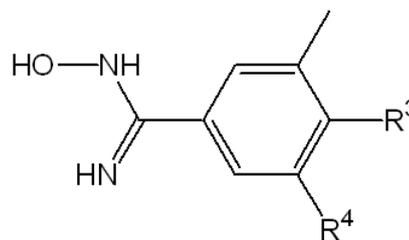
Estructura 1

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 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  $\text{NEt}_3$ , DIPEA, NaH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , etc. (Lit.: por ejemplo, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 7316–7321; y la literatura citada anteriormente).

5



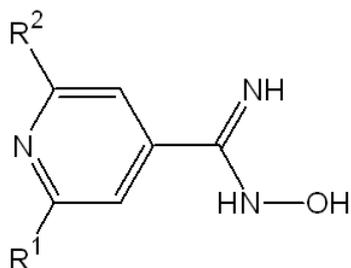
Estructura 2



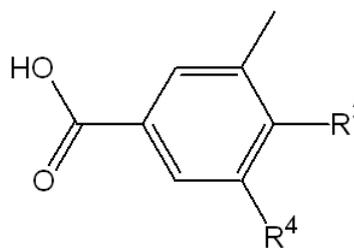
Estructura 3

Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado de 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan de modo análogo (Lit.: 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 ciclación posterior del intermedio éster de hidroxiamidina correspondiente.

10



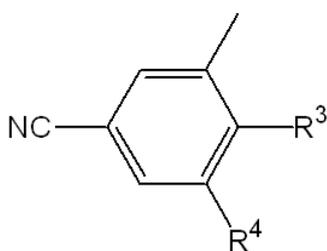
Estructura 4



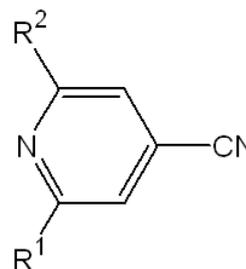
Estructura 5

Los compuestos de estructuras 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tert butilato de potasio,  $\text{NEt}_3$ , etc. (Lit.: por ejemplo E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA)).

15



Estructura 6

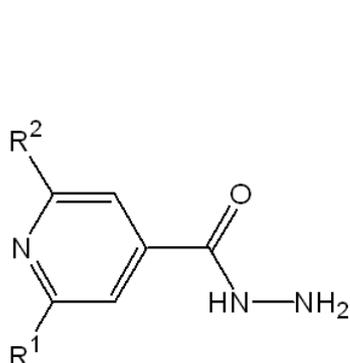


Estructura 7

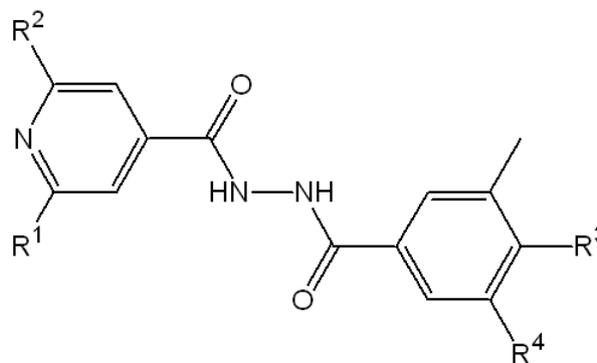
Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en el residuo  $\text{R}^3$  en las estructuras 3, 5 y 6, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos de protección adecuados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo o trialkilsililo para proteger un alcohol, un acetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden usarse de acuerdo con la metodología estándar (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). De manera alternativa, los residuos deseados  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , en particular  $\text{R}^3$ , también pueden introducirse en las últimas etapas que siguen el acoplamiento de los compuestos de piridina de estructura 2 o 4 con los derivados de fenilo de estructura 3 o 5 usando un precursor adecuado de un

20

compuesto de estructura 3 y 5. Los compuestos de fenilo de estructura 3, 5 y 6 o sus precursores están bien disponibles en el comercio o bien se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.



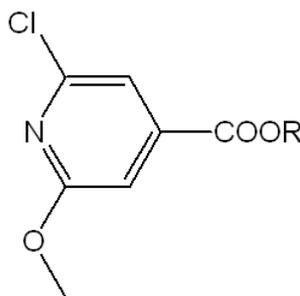
Estructura 8



Estructura 9

- 5 Los compuestos de fórmula (I) que representan un 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol se preparan de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de estructura 2 con hidrazina (usando un agente de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, CDI, etc.) para formar un compuesto de estructura 8 que, a continuación, se acopla con un compuesto de estructura 5 proporcionando un compuesto de estructura 9. Un compuesto de estructura 9 también puede prepararse haciendo reaccionar en orden inverso, es decir, acoplando en primer lugar un compuesto de estructura 5 con una hidracina, seguido por la reacción del intermedio de hidrazida correspondiente con un compuesto de estructura 2. La deshidratación de un compuesto de estructura 9 para formar el derivado 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol deseado se realiza tratando un compuesto de estructura 9 con un reactivo tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub> en combinación con 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 radiación de microondas. (Lit.: por ejemplo, M. A. Garcia, S. Martin-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 4068–4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275–3278).

Los procedimientos que llevan a cabo la transformación de un compuesto de estructura 2 o 5 en un compuesto de estructura 7 ó 6, respectivamente, o el contrario, son conocidos por los expertos en la técnica.



Estructura 10

- 20 Los compuestos de estructura 2 pueden prepararse haciendo reaccionar ácido 2,6-dicloro-isonicotínico o un derivado de éster adecuado del mismo con metanol en presencia o ausencia de una base tal como NaOH, NaOMe, terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como metanol, THF, dioxano etc. proporcionando un compuesto de estructura 10 (R = H o preferentemente Me, Et, tert.-butilo, etc.) (Lit.: por ejemplo, N. Wild, U. Groth *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4445–4449). El compuesto de estructura 10 se puede hacer reaccionar con el reactivo alquilo o cicloalquilo de Zn apropiado en condiciones de Negishi (Lit.: por ejemplo H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4161–4165), con un reactivo alquilo o cicloalquilo de Grignard apropiado, por ejemplo, en presencia de Fe(acac)<sub>3</sub> en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas en el intervalo de -78 a 25 °C en condiciones de Fürstner (Lit.: por ejemplo, A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 13856–13863; A. Fürstner, A. Leitner *Angew. Chem.* **114** (2002) 632–635) o con un derivado de alquil-, cicloalquil- o alqueniilboro apropiado (Lit: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971) en condiciones de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030). En el caso de que se usen los derivados de alqueniilboro para introducir la estructura de carbono de R<sup>1</sup>, se requiere una etapa de hidrogenación posterior para establecer el grupo alquilo o cicloalquilo

deseado. Finalmente, en el caso de que se use un éster de ácido piridin-4-carboxílico en las etapas descritas anteriormente, la hidrólisis del éster en condiciones ácidas o básicas proporciona el compuesto deseado de estructura 2.

5 Cuando se obtengan los compuestos de fórmula (I) en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC usando 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  $\mu\text{m}$ ) o una columna Daicel ChiralPak IA (10  $\mu\text{m}$ ) o AD-H (5  $\mu\text{m}$ ). Las condiciones típicas de una HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o en ausencia de una amina tal como  $\text{NEt}_3$ , dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 10 150 ml/min.

### **Sección Experimental**

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

15 Todas las temperaturas se presentan en  $^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos se caracterizan mediante RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) o RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se presenta en ppm de manera relativa al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz); mediante CL-EM (Finnigan Navigator con una bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5  $\mu\text{m}$ , 120 Å, gradiente: 5–95% MeCN en agua, 1 min, con ácido trifluoroacético al 0,04%, flujo: 4,5 ml/min),  $t_{\text{R}}$  se presenta en min, (los tiempos de retención o CL-EM indicados con \*\* se refieren a una CL llevada a cabo en las condiciones siguientes: 20 columna: Zorbax Extended C18, 1,8  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 20 mm, gradiente: 5–95 % de MeCN en agua, 1 min, con TFA al 0,04%, flujo: 4,5 mL/min); mediante TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5  $\mu\text{m}$ , gradiente: 10–95 % de MeCN en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10 % de MeOH en agua a 25 100 % de MeOH).

Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento):

	ac.	acuoso
	BSA	albúmina de suero bovino
	reactivo de Burgués	hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiltriethylamonio
30	CC	cromatografía en columna
	CDI	carbonil-diimidazol
	DCC	N,N'-diciclohexil_carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	diazodicarboxilato de dietilo
35	DIPEA	base de Hüning, dietilisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
40	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	Fe(acac) <sub>3</sub>	complejo hierro (III)-acetilacetona
45	h	hora(s)

	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
5	CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masa
	Lit.	literatura
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
10	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NaOAc	acetato de sodio
	NEt <sub>3</sub>	trietilamina
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
15	org.	orgánico
	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	PyBOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
	prep.	preparativa
	ta	temperatura ambiente
20	sat.	saturado
	S1P	1-fosfato de esfingosina
	TBME	terc-butil-metil-éter
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	terc	terciario
25	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención

### **Preparación de los intermediarios**

#### 30 **Ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico**

El compuesto del título y su éster etílico están disponibles en el comercio.

#### **Ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico**

35 a) A una solución de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (200 g, 1,04 mol) en metanol (3 l) es añadido NaOH acuoso al 32 % (770 ml). La mezcla agitada es calentada (34 °C) y después es calentada a 70 °C durante 4 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla es neutralizada añadiendo HCl acuoso al 32 % (100 ml) y HCl acuoso al 25 % (700 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado blanco que se ha formado es recogido, es lavado con metanol y es secado. El filtrado es evaporado y el residuo es suspendido en agua (200 ml). La mezcla resultante es calentada a 60 °C. El material sólido es recogido, es lavado con agua y es

secado. Las recolecciones combinadas proporcionaron ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (183 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,80$  min,  $[M+1]^+ = 187,93$ .

5 b) A una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (244 g, 1,30 mol) en metanol (2,5 l) es añadido  $H_2SO_4$  (20 ml). La mezcla es agitada a reflujo durante 24 h antes de enfriarla a 0 °C. El material sólido es recogido, es lavado con metanol (200 ml) y agua (500 ml) y es secado a alto vacío proporcionando el éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (165 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,94$  min,  $[M+1]^+ = 201,89$ .

10 c) En atmósfera de argón, es añadido Pd(dppf) (3,04 g, 4 mmol) a una solución del éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico (50 g, 0,248 mol) en THF (100 ml). Es añadida una solución 0,5 M de bromuro de 3-pentilcinc en THF (550 ml) mediante un embudo de adición. Una vez completada la reacción, la mezcla es calentada a 85 °C durante 18 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. Es añadida agua (5 ml) y la mezcla es concentrada. El producto bruto es purificado mediante filtración a través de gel de sílice (350 g) usando heptano:EA 7:3 proporcionando el éster metílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (53 g) como un aceite amarillo pálido; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,79 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6 H), 1,63–1,81 (m, 4 H), 2,47–2,56 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,12 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,23 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H).

15 d) Una solución del éster metílico del ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (50 g, 0,211 mol) en etanol (250 ml), agua (50 ml) y NaOH acuoso al 32 % (50 ml) es agitada a 80 °C durante 1 h. La mezcla es concentrada y el residuo es disuelto en agua (200 ml) y es extraído con TBME. La fase orgánica es separada y es lavada una vez con agua (200 ml). La fase TBME es descartada. Las fases acuosas combinadas son acidificadas añadiendo HCl acuoso al 25 % y después son extraídas con EA (400 + 200 ml). Los extractos orgánicos combinados son concentrados. Es añadida agua (550 ml) al residuo remanente. La mezcla es calentada a 70 °C, es enfriada a temperatura ambiente y el precipitado que se ha formado es recogido y es secado proporcionando el compuesto del título (40,2 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,95$  min,  $[M+1]^+ = 224,04$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,73 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,59–1,72 (m, 4 H), 2,52–2,58 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,20 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H).

#### Ácido 2-metoxi-6-(3-metil-butil)-isonicotínico

25 El compuesto del título es preparado de forma análoga al ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,94$  min,  $[M+1]^+ = 224,05$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  0,92 (d,  $J = 5,8$  Hz, 6 H), 1,54–1,62 (m, 3 H), 2,70–2,76 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 13,52 (s).

#### Ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico

30 El compuesto del título es preparado de forma análoga al ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,93$  min,  $[M+1]^+ = 222,02$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,68–1,77 (m, 2 H), 1,81–1,90 (m, 4 H), 2,03–2,12 (m, 2 H), 3,15–3,25 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 7,18 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,35 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H).

#### Ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico

35 El compuesto del título es preparado de forma análoga al ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,98$  min,  $[M+1]^+ = 236,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17–1,29 (m, 1 H), 1,31–1,43 (m, 2 H), 1,44–1,55 (m, 2 H), 1,67–1,73 (m, 1 H), 1,76–1,83 (m, 2 H), 1,84–1,92 (m, 2 H), 2,66 (tt,  $J = 11,3, 3,3$  Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,23 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H).

#### 2-Ciclopentil-N-hidroxi-6-metoxi-isonicotinamida

40 a) Una solución del éster metílico del ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (3,19 g, 13,6 mmol) en  $NH_3$  7 N en metanol (50 ml) es agitada a 60 °C durante 18 h. El disolvente es retirado al vacío y el residuo es secado a alto vacío proporcionando la 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotinamida bruta (3,35 g) como un sólido amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,57$  min,  $[M+1]^+ = 221,38$ .

45 b) Es añadida piridina (8,86 g, 91,3 mmol) a una solución de 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotinamida (3,35 g, 15,2 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla es enfriada a 0 °C antes de añadir ácido trifluoroacético anhidro (9,58 g, 45,6 mmol) en porciones. La mezcla es agitada a 0 °C durante 1 h antes de diluirla con DCM (100 ml) y es lavada con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica separada es secada sobre  $MgSO_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 proporcionando 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotinonitrilo (2,09 g) como un aceite amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,80$  min,  $[M+1]^+ =$  no detectable; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,61–1,82 (m, 6 H), 1,94–2,03 (m, 2 H), 3,16 (quint,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H).

50 c) A una solución de 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotinonitrilo (2,09 g, 10,3 mmol) en metanol (100 ml) son añadidos clorhidrato de hidroxilamina (2,15 g, 31,0 mmol) y  $NaHCO_3$  (3,04 g, 36,2 mmol). La mezcla es agitada a 60 °C durante 18 h antes de filtrarla y el filtrado es concentrado. El residuo es disuelto en EA (300 ml) y es lavado con agua (30 ml). Los lavados son retroextraídos con EA (4x100 ml) y DCM (4x100 ml). Los extractos orgánicos combinados son secados sobre  $MgSO_4$ , son filtrados, son concentrados y son secados a alto vacío proporcionando

el compuesto del título (2,74 g) como un sólido blanco; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,47$  min,  $[M+1]^+ = 236,24$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,61–1,82 (m, 6 H), 1,92–2,01 (m, 2 H), 3,04–3,13 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 5,90 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H).

#### Hidrazida de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico

5 a) A una solución de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (2,00 g, 9,04 mmol), éster bencilico del ácido hidrazincarboxílico (1,50 g, 9,04 mmol) y DIPEA (2,34 g, 18,1 mmol) en DCM (40 ml) es añadido TBTU (3,19 g, 9,94 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirla con EA (250 ml), es lavada dos veces con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (150 ml) seguida por salmuera (100 ml), es secada sobre  $MgSO_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 10 4:1 proporcionando el éster bencilico del ácido N'-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-hidrazincarboxílico (2,74 g) como un aceite amarillo pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,74$  min,  $[M+1]^+ = 369,69$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,62–1,83 (m, 6 H), 1,95–2,05 (m, 2 H), 3,10–3,21 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,28–7,40 (m, 5 H), 9,45 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

15 b) Es añadido Pd/C (500 mg, Pd al 10 %) a una solución del éster bencilico del ácido N'-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-hidrazincarboxílico (2,74 g, 7,42 mmol) en THF (50 ml) y metanol (50 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente en atmósfera de 1.000 hPa de  $H_2$  durante 25 h. El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado y es secado a alto vacío proporcionando el compuesto del título (1,58 g) como un sólido blancuzco; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,51$  min,  $[M+1]^+ = 236,20$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,60–1,82 (m, 6 H), 1,94–2,03 (m, 2 H), 3,08–3,19 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,56 (s a, 2 H), 6,93 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,20 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

#### 20 3-Etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo

El compuesto del título es preparado a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído siguiendo procedimientos de la literatura (A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265–13268); CL-EM:  $t_R = 0,90$  min; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  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

25 El compuesto del título es preparado a partir del producto disponible en el comercio 2-cloro-6-metil-fenol de manera análoga a procedimientos de la literatura (ver 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); CL-EM:  $t_R = 0,85$  min. RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,33 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

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

30 El compuesto del título es preparado a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo o a partir del producto disponible en el comercio 2-etil-6-metil-fenol siguiendo procedimientos de la literatura (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 de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  9,25 (s a, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

#### 35 3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina

El compuesto del título es preparado a partir del producto disponible en el comercio 2-cloro-6-metil-fenol de manera análoga a procedimientos de la literatura (por ejemplo, B. Roth y col. *J. Med. Chem.* **31** (1988) 122–129; y la literatura 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 de  $^1H$   $\delta$  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 de  $^1H$  ( $D_6$ -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).

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

45 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (2,89 g, 17,9 mmol) en THF (80 ml) es añadido (R)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (2,84 g, 21,5 mmol) seguido por trifetilfosfina (5,81 g, 21,5 mmol). La mezcla es enfriada con un baño de hielo antes de añadir DEAD (9,36 g, 21,5 mmol) gota a gota. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente es retirado al vacío y el residuo es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 85:15, proporcionando (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-benzonitrilo (4,45 g) como un aceite amarillo pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,75$  min,  $[M+1]^+ =$  no detectado; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,65–2,77 (m, 2 H), 3,80–3,90 (m, 2 H), 3,94–4,00 (m, 1 H), 4,21 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 4,52 (quint,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

50 b) A una mezcla de (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-benzonitrilo (4,45 g, 16,2 mmol) y  $NaHCO_3$  (4,75 g, 56,6 mmol) en metanol (30 ml) es añadido clorhidrato de hidroxilamina (3,37 g, 48,5 mmol). La mezcla es agitada a 60 °C durante 18 h antes de filtrarla y el disolvente del filtrado es retirado al vacío. El residuo es

disuelto en EA y es lavado con una pequeña cantidad de agua y salmuera. La fase orgánica es separada, es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada, es concentrada y es secada, proporcionando el compuesto del título (5,38 g) como un sólido blanco; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,46$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 309,23$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -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**

El compuesto del título es obtenido como un aceite incoloro (1,39 g) de manera análoga a (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y L- $\alpha,\beta$ -isopropiliden glicerina; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 314,96$ .

**(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), son añadidos  $\text{PPh}_3$  (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicidol (2,29 ml, 34,5 mmol). La mezcla es enfriada a  $0^\circ\text{C}$  antes de añadir DEAD en tolueno (15,8 ml, 34,5 mmol). La mezcla es agitada durante 18 h mientras es calentada a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado y el producto bruto es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3, proporcionando 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo (5,85 g) como un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min;  $[\text{M}+42]^+ = 259,08$ .

b) El epóxido anterior es disuelto en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (250 ml) y la solución es agitada a  $65^\circ\text{C}$  durante 18 h. El disolvente es evaporado proporcionando (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo bruto (6,23 g) como un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,66$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 235,11$ .

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

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) son añadidos ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBt (4,31 g, 31,9 mmol) y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirla con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y es extraída dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados sobre  $\text{MgSO}_4$ , son filtrados y son concentrados. El producto bruto es purificado mediante CC con DCM que contiene el 8 % de metanol, proporcionando (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida (7,03 g) como un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,74$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 293,10$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

b) El nitrilo anterior es convertido en la N-hidroxi-benzamidina de acuerdo con procedimientos de la literatura (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905); CL-EM:  $t_R = 0,51$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 326,13$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J$  7,4Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (c,  $J$  7,4Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s 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)-N-(3-[2-Cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título es obtenido como una cera beis (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-metil-benzonitrilo; CL-EM:  $t_R = 0,48$  min,  $[\text{M}+H]^+ = 331,94$ .

**3-Cloro-N-hidroxi-4-metanosulfonamino-5-metil-benzamidina**

a) Una mezcla de 4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo (155 mg, 930  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de metanosulfonilo (2,13 g, 18,6 mmol, 1,44 ml) es calentada en condiciones de microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante 7 h. La mezcla es enfriada a temperatura ambiente, es diluida con agua y es extraída con EA. El extracto orgánico es secado sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrado y es concentrado. El producto bruto es purificado mediante TLC preparativa usando heptano:EA 1:1, proporcionando N-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenil)-metanosulfonamida (105 mg) como un sólido naranja; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,48$  min; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,59 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 7,55 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H).

b) Son añadidos clorhidrato de hidroxilamina (60 mg, 858  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{NaHCO}_3$  (72 mg, 858  $\mu\text{mol}$ ) a una solución de N-(2-cloro-4-ciano-6-metil-fenil)-metanosulfonamida (105 mg, 429  $\mu\text{mol}$ ) en metanol (10 ml). La mezcla es agitada a  $65^\circ\text{C}$  durante 18 h. El disolvente es retirado al vacío y el residuo es disuelto en un pequeño volumen de agua (2 ml) y es extraído tres veces con EA (15 ml). Los extractos orgánicos combinados son secados sobre  $\text{MgSO}_4$ , son filtrados, son concentrados y son secados, proporcionando el compuesto del título (118 mg) como un sólido blanco; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,19$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 277,94$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,57 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 6,21 (s, 1 H), 7,49 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 1,5$  Hz).

**3-Etil-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina**

- 5 a) En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2,5 l es disuelto 2-etil-6-metil-anilina (250 g, 1,85 mol) en DCM (900 ml) y es enfriado a 5–10 °C. Es añadido bromo (310,3 g, 1,94 mol) durante un período de 105 min de modo que se mantenga la temperatura en el intervalo de 5–15 °C. Es añadida una solución acuosa al 32 % de NaOH (275 ml) durante un período de 10 min a la suspensión gris verdosa mientras es mantenida la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25 °C. Son añadidos DCM (70 ml) y agua (100 ml) y las fases son separadas. La fase acuosa es extraída con DCM (250 ml). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua (300 ml) y son concentradas a 50 °C, proporcionando 4-bromo-2-etil-6-metil-anilina (389 g) como un aceite marrón; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,51 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,61 (s a, 1 H), 7,09 (s, 2 H).
- 10 b) Un matraz con doble camisa de 4 l es cargado con 4-bromo-2-etil-6-metil-anilina (324 g, 1,51 mol), cianuro de sodio (100,3 g, 1,97 mol), yoduro de potasio (50,2 g, 0,302 mol) y yoduro de cobre (I) (28,7 g, 0,151 mol). El matraz es evacuado tres veces y es llenado con nitrógeno. Es añadida una solución de N,N'-dimetiletilendiamina (191,5 ml, 1,51 mol) en tolueno (750 ml). La mezcla es calentada a 118 °C y es agitada a esta temperatura durante 21 h. La mezcla es enfriada a 93 °C y es añadida agua (1250 ml), obteniéndose una solución. Es añadido acetato de etilo (1250 ml) a 22–45 °C y las capas son separadas. La fase orgánica es lavada con ácido cítrico acuoso al 10 % (2 x 500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica separada es evaporada a sequedad obteniéndose 4-amino-3-etil-5-metil-benzonitrilo (240 g) como un sólido negro metálico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,52 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,10 (s a, 1 H), 7,25 (s, 2 H).
- 15 c) El compuesto del título es preparado después a partir del 4-amino-3-etil-5-metil-benzonitrilo anterior de manera análoga a 3-cloro-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina; CL-EM\*\*: t<sub>R</sub> = 0,26 min, [M+1]<sup>+</sup> = 272,32.
- 20

**3-Cloro-4-etanosulfonilamino-N-hidroxi-5-metil-benzamidina**

- El compuesto del título es preparado de manera análoga a 3-cloro-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina usando cloruro de etanosulfonilo; CL-EM\*\*: t<sub>R</sub> = 0,27 min, [M+1]<sup>+</sup> = 292,13; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,22 (c, J = 7,5 Hz), 5,88 (s, 2 H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).
- 25

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

- 30 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol, preparado a partir de 2-etil-6-metil-fenol de acuerdo con la literatura citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina) en MeCN (350 ml), son añadidos K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58,7 g, 0,425 mol) y bromuro de bencilo (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla es agitada a 60 °C durante 2 h antes de enfriarla a temperatura ambiente, es diluida con agua y es extraída dos veces con EA. Los extractos orgánicos son lavados con agua y son concentrados, proporcionando 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído bruto (45 g) como un aceite naranja. RMN de <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).
- 35 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) es añadida 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 es añadido NaClO<sub>2</sub> (187,8 g, 2,08 mol) en porciones. La temperatura de la mezcla de reacción es mantenida por debajo de 30 °C y es observada una evolución de gas. Una vez completada la adición, la mezcla naranja bifásica es agitada bien durante 3 horas antes de diluirla con TBME (1500 ml). La fase orgánica es separada y es lavada con solución acuosa al 20 % de NaHS (1500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica es extraída después tres veces con NaOH acuoso 0,5 N (1000 ml), la fase acuosa es acidificada con HCl acuoso al 25 % (500 ml) y es extraída dos veces con TBME (1000 ml). Estos extractos orgánicos son combinados y son evaporados a sequedad, proporcionando el compuesto del título; RMN de <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).
- 40
- 45

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

- 50 a) A una solución de ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (190 mg, 732 μmol) en THF (10 ml) y DMF (2 ml) es añadida DIPEA (190 mg, 1,46 mmol) seguido por TBTU (235 mg, 732 μmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina 226 mg, 732 μmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con EA y lavarla con agua. La fase orgánica es separada y es concentrada. El residuo remanente es disuelto en dioxano (10 ml) y es calentado a 105 °C durante 18 h. La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente, es concentrada y el producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contiene el 10 % de metanol,
- 55

proporcionando 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridina (256 mg) como un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,28$  min,  $[M+H]^+ = 496,23$ .

b) Una solución de 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridina (250 mg, 504  $\mu$ mol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 90 min antes de concentrarla. El producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía el 10 % de metanol, proporcionando el compuesto del título (76 mg) como un sólido cafésoso pálido; CL-EM:  $t_R = 1,12$  min,  $[M+H]^+ = 456,12$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,70–1,89 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,61–2,71 (m, 1 H), 2,78 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,82–4,00 (m, 4 H), 4,04 (s, 3 H), 4,14–4,21 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,86–7,91 (m, 2 H).

## 10 Ejemplo 2

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

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 1 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 1,14$  min,  $[M+H]^+ = 454,16$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,72–1,78 (m, 2 H), 1,85–1,94 (m, 4 H), 2,03–2,15 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,72 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 2,77 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,19–3,28 (m, 1 H), 3,81–3,94 (m, 2 H), 3,95–3,98 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,14–4,21 (m, 1 H), 7,31 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,51 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J = 1,8$  Hz), 7,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

## Ejemplo 3

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

a) Una solución de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (21,0 g, 102 mmol), 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (20,0 g, 103 mmol) y HOBt (1,24 g, 9 mmol) en THF (200 ml) es enfriada a 5 °C antes de añadir gota a gota una solución de DCC (20,0 g, 97 mmol) en THF (100 ml). Una vez completada la adición, la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 18 h y luego a 75 °C durante 48 h. El disolvente es evaporado y el residuo remanente es disuelto en TBME (200 ml). El precipitado que se ha formado es separado, es retirado mediante filtración y es lavado con TBME adicional (200 ml). El filtrado es lavado con solución acuosa de  $NaHCO_3$  a aproximadamente 4 % (100 ml) y agua (100 ml) y es concentrado. El producto bruto es recristalizado a partir de acetonitrilo caliente (200 ml), proporcionando 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenol (28,6 g) como un sólido blanco; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,70–1,80 (m, 2 H), 1,84–1,96 (m, 4 H), 2,05–2,16 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,74 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,25 (quint,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 5,01 (s), 7,31 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H).

b) Una mezcla de 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2-etil-6-metil-fenol (250 mg, 659  $\mu$ mol), (R)-3-cloro-1,2-propanodiol (609 mg, 6,59 mmol) en isopropanol (8 ml) y NaOH acuoso 3 M (2 ml) es agitada a 60 °C durante 15 h. La mezcla es diluida con EA y es lavada con salmuera, NaOH acuoso 1 M y nuevamente con salmuera. El extracto orgánico es secado sobre  $Na_2SO_4$ , es filtrado y es concentrado. El producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía el 10 % de metanol, proporcionando el compuesto del título (297 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,87$  min,  $[M+H]^+ = 454,26$ .

## Ejemplo 4

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

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 3 partiendo de ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico, 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina y (S)-3-cloro-1,2-propanodiol; CL-EM:  $t_R = 1,16$  min,  $[M+H]^+ = 468,08$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,34–1,40 (m, 1 H), 1,40–1,52 (m, 2 H), 1,57–1,69 (m, 2 H), 1,77–1,84 (m, 1 H), 1,87–1,95 (m, 2 H), 1,99–2,08 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,70–2,81 (m, 3 H), 3,83–4,00 (m, 4 H), 4,03 (s, 3 H), 4,15–4,21 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

## Ejemplo 5

### {2-Cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil}-amida del ácido etanosulfónico

El compuesto del título (65 mg) es obtenido como un sólido blancuzco de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (55 mg, 249  $\mu$ mol) y 3-cloro-4-etanosulfonilamino-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (73 mg, 249  $\mu$ mol); CL-EM\*\*:  $t_R = 0,93$  min,  $[M+H]^+ = 477,13$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,52 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,70–1,80 (m, 2 H), 1,84–1,95 (m, 4 H), 2,06–2,17 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 3,20–3,28 (m, 1 H), 3,32 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 6,14 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

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

5 A una solución de ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (200 mg, 770  $\mu$ mol) en DMF (3 ml) y THF (10 ml) son añadidos DIPEA (200 mg, 1,54 mmol) y TBTU (272 mg, 847  $\mu$ mol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (251 mg, 770  $\mu$ mol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 30 min, es diluida con EA (100 ml) y es lavada con salmuera. El extracto orgánico es concentrado y el residuo es disuelto en dioxano (50 ml). La mezcla es agitada a 100 °C durante 2 h antes de concentrarla. El producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía el 10 % de metanol, proporcionando el compuesto del título (180 mg) como una resina; CL-EM:  $t_R$  = 1,08 min,  $[M+H]^+$  = 513,13; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 6 H), 1,31 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3 H), 1,68–1,88 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,55–2,64 (m, 1 H), 2,74 (c,  $J$  = 7,5 Hz, 2 H), 3,50–3,58 (m, 1 H), 3,74–3,94 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 4,17–4,25 (m, 3 H), 7,09 (t a,  $J$  = 5,5 Hz, 1 H), 7,31 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1 H), 7,86 (d,  $J$  = 1,8 Hz), 7,88 (d,  $J$  = 2,0 Hz).

**Ejemplo 7****N-((2S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil}-2-hidroxi-acetamida**

20 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 6 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R$  = 1,09 min,  $[M+H]^+$  = 511,17; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 3 H), 1,68–1,79 (m, 2 H), 1,83–1,94 (m, 4 H), 2,06–2,14 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,75 (c,  $J$  = 7,8 Hz, 2 H), 3,20–3,29 (m, 1 H), 3,49–3,57 (m, 1 H), 3,75–3,92 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18–4,23 (m, 3 H), 7,14 (s a, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

**Ejemplo 8****N-((2S)-3-{4-[5-(2-Ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil}-2-hidroxi-acetamida**

30 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 6 partiendo de ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R$  = 1,21 min,  $[M+H]^+$  = 525,15; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26–1,39 (m, 4 H), 1,39–1,52 (m, 2 H), 1,56–1,69 (m, 2 H), 1,76–1,83 (m, 1 H), 1,86–1,95 (m, 2 H), 1,99–2,06 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,69–2,79 (m, 3 H), 3,51–3,58 (m, 1 H), 3,75–3,93 (m, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,17–4,24 (m, 3 H), 7,16 (s a, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

**Ejemplo 9****N-[(2S)-3-(2-Etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-N-metil-acetamida**

35 a) A una solución de ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (436 mg, 1,95 mmol) y DIPEA (759 mg, 5,86 mmol) en DMF (30 ml) es añadido TBTU (627 mg, 1,95 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida (379 mg, 1,95 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla es diluida con DCM (100 ml) y es lavada tres veces con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . El extracto orgánico es secado sobre  $MgSO_4$ , es filtrado y es concentrado. El residuo es disuelto en dioxano (20 ml) y la mezcla es agitada a 100 °C durante 18 h. La mezcla es concentrada y el producto bruto es purificado mediante HPLC prep., proporcionando 2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (355 mg) como un sólido beis; CL-EM:  $t_R$  = 1,20 min,  $[M+H]^+$  = 382,04; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 6 H), 1,34 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3 H), 1,68–1,89 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,57–2,65 (m, 1 H), 2,74 (c,  $J$  = 7,8 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 5,00 (s a, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H).

45 b) Una mezcla de 2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (355 mg, 931  $\mu$ mol) y (R)-epiclorhidrina (861 mg, 9,31 mmol) en NaOH acuoso 3 M (4 ml) e isopropanol (15 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 18 h antes de añadir una segunda porción de (R)-epiclorhidrina (430 mg, 4,65 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla es diluida con EA (100 ml) y es lavada dos veces con solución acuosa 1 N de NaOH (2x15 ml) seguida por salmuera (25 ml). El extracto orgánico es secado sobre  $MgSO_4$ , es filtrado y es concentrado. El producto bruto es purificado mediante HPLC prep., proporcionando 4-[(2S)-3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridina (272 mg) como un polvo blanco; CL-EM:  $t_R$  = 1,25 min,  $[M+H]^+$  = 438,09.

50 c) Una solución del epóxido anterior (267 mg, 610  $\mu$ mol) en metilamina 2 M en metanol (15 ml) es agitada en un vial sellado a 60 °C durante 3 h. La mezcla es concentrada y el producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía el 10 % de metanol, proporcionando (2S)-1-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-

6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-3-metilamino-propan-2-ol (299 mg) como un sólido beis; CL-EM:  $t_R = 0,96$  min,  $[M+H]^+ = 469,12$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,69–1,88 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,57–2,64 (m, 1 H), 2,78 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,85–2,94 (m, 2 H), 3,89 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,14–4,20 (m, 1 H), 7,32 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,44 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J = 2,0$  Hz), 7,89 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

d) Es añadido clorhidrato de EDC (144 mg, 753  $\mu$ mol) a una solución agitada de (2S)-1-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-3-metilamino-propan-2-ol (294 mg, 627  $\mu$ mol), ácido glicólico (57 mg, 753  $\mu$ mol) y HOBt (101 mg, 753  $\mu$ mol) en THF (10 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa, después en placas de TLC preparativa usando DCM que contenía el 10 % de  $NH_3$  7 N en metanol, proporcionando el compuesto del título (149 mg) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 1,14$  min,  $[M+H]^+ = 527,17$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,69–1,88 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,57–2,66 (m, 1 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,76 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,80–3,88 (m, 1 H), 3,89–3,94 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 4,28–4,36 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

### 15 Ejemplo 10

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

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 9 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 1,15$  min,  $[M+H]^+ = 525,14$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,67–1,77 (m, 2 H), 1,82–1,94 (m, 4 H), 2,05–2,14 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,74 (c,  $J = 7,5$  Hz), 3,07 (s, 3 H), 3,18–3,27 (m, 1 H), 3,71–3,76 (m, 2 H), 3,79–3,85 (m, 1 H), 3,85–3,91 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,23 (s, 2 H), 4,26–4,34 (m, 1 H), 7,27 (s), 7,48 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

### 25 Ejemplo 11

#### **N-(2-Cloro-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

Son añadidos HOBt (20 mg, 148  $\mu$ mol) y EDC HCl (28 mg, 148  $\mu$ mol) a una solución de ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (30 mg, 134  $\mu$ mol) en DMF (5 ml). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir 3-cloro-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina (38 mg, 136  $\mu$ mol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirla con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y de extraerla dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados son secados usando  $MgSO_4$ , son filtrados y son concentrados. El aceite naranja (65 mg) resultante es disuelto en dioxano (5 ml) y es calentado a 80 °C durante 3 h. El disolvente es retirado al vacío y el producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando heptano:EA 3:2, proporcionando el compuesto del título (36 mg) como un sólido blanco; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,88$  min,  $[M+H]^+ = 465,06$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,84 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6 H), 1,69–1,88 (m, 4 H), 2,56–2,63 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,26 (s, 1 H), 7,32 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H).

### 40 Ejemplo 12

#### **N-(2-Cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,92$  min,  $[M+H]^+ = 463,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,70–1,80 (m, 2 H), 1,84–1,95 (m, 4 H), 2,06–2,16 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,20–3,29 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 7,30 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H).

### 45 Ejemplo 13

#### **(S)-3-{2-Cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol**

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 1 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico y (R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,89$  min,  $[M+H]^+ = 460,18$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,72–1,80 (m, 2 H), 1,84–1,95 (m, 4 H), 2,03 (t a,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 2,07–2,16 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,80 (d a,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 3,20–3,29 (m, 1 H), 3,83–3,93 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,11–4,14 (m, 2 H), 4,15–4,21 (m, 1 H), 7,30 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 8,09 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 14****N-((2S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (135 mg) es preparado de manera análoga al Ejemplo 6 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (100 mg, 452  $\mu\text{mol}$ ) y (S)-N-(3-[2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidol)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (150 mg, 452  $\mu\text{mol}$ ); CL-EM<sup>\*\*\*</sup>:  $t_R = 0,85$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,21$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,69–1,80 (m, 2 H), 1,83–1,95 (m, 4 H), 2,06–2,15 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 3,19–3,29 (m, 1 H), 3,53–3,61 (m, 1 H), 3,81 (ddd,  $J = 14,1, 6,5, 3,5$  Hz, 1 H), 3,97–4,01 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,06 (dd,  $J = 9,5, 4,8$  Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,21–4,26 (m, 1 H), 7,12 (t a,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 7,27 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,48 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,92 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 15****(S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-metoxi-6-(3-metil-butil)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol**

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 1 partiendo de ácido 2-metoxi-6-(3-metil-butil)-isonicotínico y (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 1,14$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,16$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,64–1,74 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,77 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,81–2,86 (m, 2 H), 3,82–3,94 (m, 2 H), 3,94–3,98 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,14–4,21 (m, 1 H), 7,32 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,49 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

**Ejemplo 16****N-((2S)-3-(2-Etil-4-[5-[2-metoxi-6-(3-metil-butil)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título (12 mg) es preparado de manera análoga al Ejemplo 6 partiendo de ácido 2-metoxi-6-(3-metil-butil)-isonicotínico (60 mg, 269  $\mu\text{mol}$ ) y (S)-N-(3-[2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidol)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (87 mg, 269  $\mu\text{mol}$ ); CL-EM:  $t_R = 1,10$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,23$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 1,64–1,73 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,81–2,87 (m, 2 H), 3,49–3,58 (m, 1 H), 3,77–3,94 (m, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,19–4,25 (m, 3 H), 7,00 (t a,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1 H), 7,49 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

**Ejemplo 17****N-(2-Cloro-4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico; CL-EM<sup>\*\*\*</sup>:  $t_R = 0,94$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,12$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27–1,68 (m, 5 H), 1,77–1,84 (m, 1 H), 1,88–1,95 (m, 2 H), 2,00–2,07 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,75 (tt,  $J = 11,5, 3,3$  Hz, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 6,23 (s, 1 H), 7,31 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,48 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 8,07 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 18****N-(2-Etil-4-[5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

El compuesto del título (24 mg) es preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-(1-etil-propil)-6-metoxi-isonicotínico (32 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ) y 3-etil-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina (40 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ); CL-EM<sup>\*\*\*</sup>:  $t_R = 0,91$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,09$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,69–1,89 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,57–2,65 (m, 1 H), 2,93 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 5,92 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

**Ejemplo 19****N-(4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

El compuesto del título (48 mg) es preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (48 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ) y 3-etil-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina (62 mg, 228  $\mu\text{mol}$ ); CL-EM<sup>\*\*\*</sup>:  $t_R = 0,91$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,05$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,71–1,80 (m, 2 H), 1,84–1,95 (m, 4 H), 2,06–2,16 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,93 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,21–3,30 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 5,88 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

**Ejemplo 20****N-((4-[5-(2-Ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenil)-metanosulfonamida**

5 El compuesto del título (7 mg) es preparado de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo de ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico (40 mg, 147  $\mu\text{mol}$ ) y 3-etil-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamidina (42 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ); CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,94$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471,02$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3 H), 1,40–1,70 (m, 5 H), 1,77–1,84 (m, 1 H), 1,88–1,96 (m, 2 H), 2,00–2,08 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,71–2,81 (m, 1 H), 2,93 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 5,87 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

**Ejemplo 21****(S)-3-((4-[3-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol**

10 a) A una solución de 2-ciclopentil-N-hidroxi-6-metoxi-isonicotinamidina (870 mg, 3,70 mmol), ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,00 g, 3,70 mmol) y DIPEA (1,44 g, 11,1 mmol) en DCM (30 ml) es añadido TBTU (1,43 g, 4,44 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con EA (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica es separada, es lavada con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) seguida por salmuera (50 ml), es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El aceite marrón pálido remanente es disuelto en dioxano (40 ml) y a continuación es agitado a 115 °C durante 48 h. El disolvente es evaporado y el producto bruto es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:9, proporcionando 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (1040 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 1,11$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,26$ .

15 b) Es añadido Pd/C (150 mg, Pd al 10 %) a una solución de 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (1040 mg, 2,22 mmol) en THF (20 ml) y metanol (20 ml). La mezcla es agitada en atmósfera de 1000 hPa de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 24 h. El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado y es secado, proporcionando 4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenol (672 mg) como un sólido blancuzco; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,97$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,27$ .

20 c) Una mezcla de 4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenol (150 mg, 395  $\mu\text{mol}$ ) y (S)-3-cloro-propano-1,2-diol (366 mg, 3,31 mmol) en isopropanol (4 ml) y NaOH acuoso 3 N (1 ml) es agitada a 70 °C durante 48 h. La mezcla es diluida con EA (50 ml), es lavada con solución acuosa 1 M de NaOH (20 ml) seguida por salmuera (20 ml), es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (95 mg) como un aceite marrón pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,88$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,08$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,67–1,79 (m, 2 H), 1,82–1,96 (m, 4 H), 2,04–2,15 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,18–3,29 (m, 1 H), 3,81–3,99 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 4,15–4,22 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

**Ejemplo 22****(R)-3-((4-[3-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol**

40 El compuesto del título (66 mg) obtenes obtenido como un aceite casi incoloro de manera análoga al Ejemplo 21 partiendo de 4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenol (100 mg, 264  $\mu\text{mol}$ ) y (R)-3-cloro-propano-1,2-diol (244 mg, 2,21 mmol); CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 0,88$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,21$ .

**Ejemplo 23****N-((2S)-3-((4-[3-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

45 a) Una mezcla de 4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenol (150 mg, 395  $\mu\text{mol}$ ) y (R)-epiclorhidrina (366 mg, 3,95 mmol) en isopropanol (4 ml) y NaOH acuoso 3 N (1 ml) es agitada a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla es diluida con EA (50 ml), es lavada con solución acuosa 1 M de NaOH (20 ml) seguida por salmuera (20 ml), es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado sobre placas de TLC preparativa usando heptano:EA 1:1, proporcionando 2-ciclopentil-4-[5-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-piridina (96 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM<sup>\*\*</sup>:  $t_R = 1,02$  min,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,18$ .

50 b) Una solución de 2-ciclopentil-4-[5-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-piridina (96 mg, 220  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (5 ml) es agitada a 65 °C durante 24 h. La mezcla es evaporada y es secada, proporcionando (2S)-1-amino-3-((4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-

etil-6-metil-fenoxi]-propano-2-ol bruto (101 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,72$  min,  $[M+H]^+ = 453,27$ .

- 5 c) A una solución de (2S)-1-amino-3-[4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-2-ol (100 mg, 220  $\mu$ mol), ácido glicólico (22 mg, 289  $\mu$ mol) y DIPEA (86 mg, 666  $\mu$ mol) en DMF (3 ml) es añadido TBTU (93 mg, 289  $\mu$ mol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con EA (50 ml) y lavarla con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) seguida por salmuera (20 ml). El extracto orgánico es secado sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado mediante HPLC prep., proporcionando el compuesto del título (65 mg) como un aceite casi incoloro; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,84$  min,  $[M+H]^+ = 511,03$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,68–1,79 (m, 2 H), 1,82–1,95 (m, 4 H), 2,05–2,15 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,18–3,28 (m, 1 H), 3,49–3,59 (m, 1 H), 3,75–3,95 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18–4,26 (m, 3 H), 7,08 (t,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

#### Ejemplo 24

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

- 15 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 23 usando (S)-epiclorhidrina; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,84$  min,  $[M+H]^+ = 511,27$ .

#### Ejemplo 25

##### **(S)-3-[4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol**

- 20 a) A una solución de hidrazida del ácido 2-ciclopentil-6-metoxi-isonicotínico (870 mg, 3,70 mmol), ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,00 g, 3,70 mmol) y DIPEA (1,44 g, 11,1 mmol) en DCM (30 ml) es añadido TBTU (1,43 g, 4,44 mmol). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con EA (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica es separada, es lavada con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) seguida por salmuera (50 ml), es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El aceite amarillo pálido remanente es disuelto en THF (50 ml) y es añadido reactivo de Burgess (1,23 g, 5,18 mmol). La mezcla es agitada a 110 °C durante 15 min con radiación de microondas antes de diluirla con EA (200 ml) y es lavada dos veces con agua (50 ml). El extracto orgánico es secado sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrado y es concentrado y el producto bruto es purificado mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:9, proporcionando 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (750 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM\*\*:  $t_R = 1,06$  min,  $[M+H]^+ = 470,21$ .

- 35 b) Es añadido Pd/C (150 mg, Pd al 10 %) a una solución de 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-ciclopentil-6-metoxi-piridina (750 mg, 1,60 mmol) en THF (20 ml) y metanol (20 ml). La mezcla es agitada en atmósfera de 1000 hPa de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 24 h. El catalizador es retirado mediante filtración y el filtrado es concentrado y es secado, proporcionando 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol (495 mg) como un sólido blanco; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,91$  min,  $[M+H]^+ = 380,25$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,65–1,74 (m, 2 H), 1,76–1,88 (m, 4 H), 1,99–2,09 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,69 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 7,26 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H), 7,50 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H).

- 40 c) Una mezcla de 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol (100 mg, 264  $\mu$ mol) y (S)-3-cloro-propano-1,2-diol (244 mg, 2,64 mmol) en isopropanol (4 ml) y NaOH acuoso 3 N (1 ml) es agitada a 70 °C durante 48 h. La mezcla es diluida con EA (50 ml), es lavada con solución acuosa 1 M de NaOH (20 ml) seguida por salmuera (20 ml), es secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtrada y es concentrada. El producto bruto es purificado mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (86 mg) como un sólido blanco; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,83$  min,  $[M+H]^+ = 454,12$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,65–1,80 (m, 2 H), 1,83–1,96 (m, 4 H), 2,05–2,15 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,78 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,19–3,30 (m, 1 H), 3,82–3,99 (m, 4 H), 4,02 (s, 3 H), 4,15–4,23 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

#### Ejemplo 26

##### **(R)-3-[4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol**

- 50 El compuesto del título (40 mg) es obtenido como un sólido blanco partiendo de 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol (50 mg, 132  $\mu$ mol) y (R)-3-cloro-propano-1,2-diol (122 mg, 1,32 mmol) de manera análoga al Ejemplo 25; CL-EM\*\*:  $t_R = 0,82$  min,  $[M+H]^+ = 454,21$ .

**Ejemplo 27****N-((2S)-3-(4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

5 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 23 partiendo de 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol y (R)-epiclorhidrina; CL-EM<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,79 min, [M+H]<sup>+</sup> = 511,16; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,68–1,79 (m, 2 H), 1,80–1,95 (m, 4 H), 2,05–2,15 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,18–3,28 (m, 1 H), 3,49–3,59 (m, 1 H), 3,76–3,94 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,19–4,27 (m, 3 H), 7,10 (t a, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

**Ejemplo 28****N-((2R)-3-(4-[5-(2-Ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

10 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 23 partiendo de 4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol y (S)-epiclorhidrina; CL-EM<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 0,79 min, [M+H]<sup>+</sup> = 511,24.

**Ejemplo 29****(S)-3-(2-Cloro-4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol**

20 El compuesto del título es preparado de manera análoga al Ejemplo 3 partiendo de ácido 2-ciclohexil-6-metoxi-isonicotínico, 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida y (S)-3-cloro-1,2-propanodiol; CL-EM<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 1,01 min, [M+H]<sup>+</sup> = 473,95; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,08 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,10–4,14 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,84–3,95 (m, 2 H), 2,84 (s a, 1 H), 2,69–2,80 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,99–2,13 (m, 2 H), 1,86–1,96 (m, 2 H), 1,76–1,84 (m, 1 H), 1,15–1,68 (m, 6 H).

**Ejemplo 30****N-(2-Etil-4-(5-(2-isopentil-6-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida**

25 El compuesto del título es obtenido como un sólido blanco (85 mg) de manera análoga al Ejemplo 11 partiendo del ácido 2-metoxi-6-(3-metil-butil)-isonicotínico (131 mg, 0,587 mmol) y 3-etil-N-hidroxi-4-metanosulfonilamino-5-metil-benzamida (186 mg, 0,616 mmol); CL-EM<sup>\*\*</sup>: t<sub>R</sub> = 1,07 min, [M+H]<sup>+</sup> = 459,23; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ : 9,07 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,79–2,90 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,58–1,68 (m, 3 H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 6 H).

**Ejemplo 31****Ensayo GTP<sub>γ</sub>S para determinar los valores EC<sub>50</sub>**

35 Son llevados a cabo ensayos de unión GTP<sub>γ</sub>S en placas de microvaloración de 96 pocillos (Nunc, 442587) a un volumen final de 200 μl, usando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo son Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl<sub>2</sub> 5 mM (Fluka, 63064), BSA al 0,1 % (Calbiochem, 126609), GDP 1 μM (Sigma, G-7127), DMSO al 2,5 % (Fluka, 41644), <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo son disueltos y son diluidos en DMSO al 100 % y son preincubados a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μl del tampón de ensayo anterior, en ausencia de <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S. Después de la adición de 50 μl de <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S, el ensayo es incubado durante 1 h a temperatura ambiente. El ensayo es finalizado transfiriendo la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando un recolector de células de Packard Biosciences y las placas son lavadas con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (70 %/30 %) 10 mM enfriado con hielo, son secadas, son selladas en la parte inferior y, después de la adición de 25 μl de MicroScint20 (Packard Biosciences, número de orden 6013621), son selladas en la parte superior. Es medido el <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S unido a la membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

45 La CE<sub>50</sub> es la concentración de agonista que induce un 50 % de la unión específica máxima de <sup>35</sup>S-GTP<sub>γ</sub>S. La unión específica es determinada restando la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unido a la placa Multiscreen en presencia de 10 μM de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

50 Son medidas las actividades agonísticas (valores de CE<sub>50</sub>) de todos los compuestos ejemplificados. Los valores de CE<sub>50</sub> de estos compuestos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	CE <sub>50</sub> [nM]
1	2,7
2	0,9
3	1,0
4	6,4
5	1,8
6	0,6
7	0,6
8	10,8
9	17,8
10	2,6
11	1,2
12	0,3
13	1,0
14	1,1
15	7,5
16	0,7
17	10,2
18	2,5
19	1,0
20	4,2
21	0,7
22	1,0
23	0,4
24	1,6
25	1,9
26	4,0
27	1,7
28	2,3
29	4,0
30	5,6

**Ejemplo 32****Evaluación de la eficacia *in vivo***

5 Es evaluada la eficacia de los compuestos de fórmula (I) midiendo los linfocitos circulantes después de la administración por vía oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas. Los animales son alojados en condiciones de clima controlado con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad, y tuvieron acceso libre a comida para ratas y agua potable. Es recogida sangre antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. La sangre completa es sometida a hematología usando un sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zúrich, Suiza).

10 Todos los datos son presentados como promedio  $\pm$  SEM. Los análisis estadísticos son llevados a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA) usando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student–Newman–Keuls para las comparaciones múltiples. La hipótesis nula es rechazada cuando  $p < 0,05$ .

15 Como ejemplo, La Tabla 3 presenta el efecto sobre los recuentos de linfocitos 6 h después de la administración por vía oral de 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratados sólo con vehículo. El recuento de linfocitos 6 h después de la administración por vía oral es medido para 23 de los 30 compuestos ejemplificados y se encuentra en el intervalo de -42 % a -80 % con un promedio de -63 %.

Tabla 3:

Compuesto del ejemplo	Recuento de linfocitos
1	-63 %
2	-70 %
3	-63 %
4	-61 %
5	-66 %
6	-59 %
7	-65 %
8	-58 %
10	-68 %
11	-74 %
12	-64 %
13	-60 %
14	-70 %
16	-73 %
17	-80 %
18	-42 %
19	-61 %
20	-67 %
21	-62 %
23	-56 %

(continuación)

Tabla 3:

Compuesto del ejemplo	Recuento de linfocitos
25	-51 %
27	-54 %
29	-62 %

**Ejemplo 33****5 Medición del desarrollo de la fuerza isométrica**

Los animales fueron obtenidos de RCC Ltd (Füllinsdorf, Suiza). Son sacrificadas ratas Wistar hembra mediante exposición a CO<sub>2</sub>. La tráquea es retirada y son preparados anillos a partir de los segmentos inferiores. Los anillos de tráquea son suspendidos en baños para tejido (10 ml) que contienen tampón Krebs-Henseleit con la siguiente composición: (mM): NaCl 115; KCl 4,7; MgSO<sub>4</sub> 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5; CaCl<sub>2</sub> 2,5; NaHCO<sub>3</sub> 25; glucosa 10. La solución del baño es mantenida a 37 °C y es aireada con el 95 % de O<sub>2</sub>/ el 5 % de CO<sub>2</sub> (pH 7,4). Es aplicada una fuerza en reposo de 2 g (20 mN) a la preparación del anillo y son medidos los cambios en la generación de fuerza usando un registrador de fuerza isométrica (EMKA Technologies Inc, París, Francia). La viabilidad de los anillos es evaluada mediante exposición a una concentración despolarizante de KCl (50 mM). La contracción de la tráquea es expresada como un porcentaje de la respuesta al KCl.

15 Todos los compuestos son preparados como soluciones madre de 0,3 mM en DMSO puro. Los compuestos son añadidos al baño (10 ml) en un volumen de 33 µL, proporcionando una concentración final en el baño para el DMSO de 0,33 %.

La contracción de la tráquea es medida para 15 de los 30 compuestos ejemplificados. Los resultados son compilados en la Tabla 4.

20

Tabla 4:

Compuesto	% de constricción de la tráquea	
	a 1 µM	a 10 µM
Ejemplo 1	<5	24
Ejemplo 2	<5	<5
Ejemplo 3	<5	n.d.
Ejemplo 4	<5	n.d.
Ejemplo 6	<5	100
Ejemplo 7	50	n.d.
Ejemplo 8	<5	n.d.
Ejemplo 10	<5	<5
Ejemplo 12	<5	<5
Ejemplo 13	<5	n.d.
Ejemplo 16	<5	n.d.
Ejemplo 18	<5	<5
Ejemplo 19	<5	<5

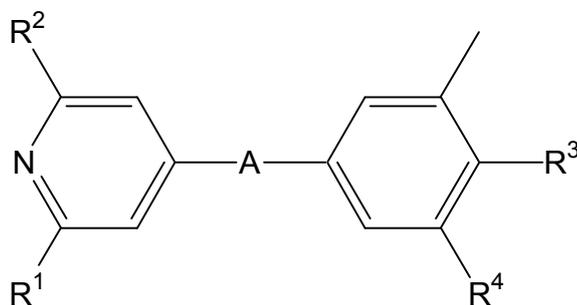
(continuación)

Tabla 4:

Compuesto	% de constricción de la tráquea	
	a 1 $\mu$ M	a 10 $\mu$ M
Ejemplo 21	<5	n.d.
Ejemplo 25	53	n.d.

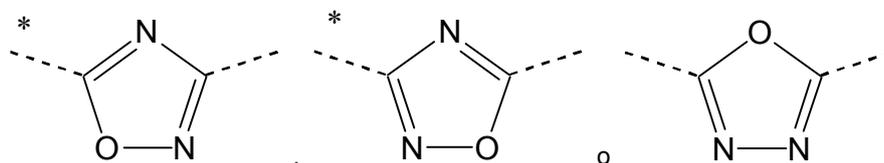
**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de la fórmula (I),



Fórmula (I)

5 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 3-pentilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

10 R<sup>2</sup> representa metoxi;

R<sup>3</sup> representa 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

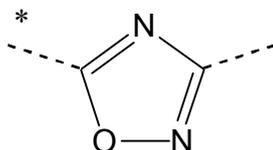
R<sup>4</sup> representa etilo o cloro;

o sales del mismo.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estereocentro de los grupos R<sup>3</sup> 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH, y -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH está en la configuración S, o sales del mismo.

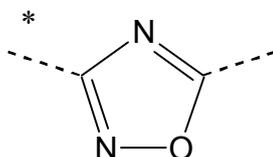
20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estereocentro de los grupos R<sup>3</sup> 2,3-dihidroxiopropoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>OH, y -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>OH está en la configuración R, o sales del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A representa



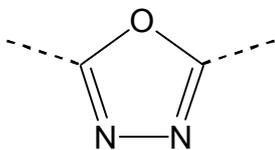
en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo piridina de fórmula (I), o sales del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **A** representa



o sales del mismo.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>1</sup>** representa 3-pentilo, o sales del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>1</sup>** representa 3-metil-but-1-ilo, o sales del mismo.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>1</sup>** representa ciclopentilo, o sales del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R<sup>1</sup>** representa ciclohexilo, o sales del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que **R<sup>3</sup>** representa 2,3-dihidroxi-propoxilo, o sales del mismo.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que **R<sup>3</sup>** representa  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}_2\text{OH}$ , o sales del mismo.
13. A Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que **R<sup>3</sup>** representa  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ , o sales del mismo.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que **R<sup>3</sup>** representa  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , o sales del mismo.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que **R<sup>3</sup>** representa  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , o sales del mismo.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que **R<sup>4</sup>** representa etilo, o sales del mismo.
- 25 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que **R<sup>4</sup>** representa cloro, o sales del mismo.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- (S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 30 (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 35 (S)-3-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- {2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-amida del ácido etanosulfónico;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-N-metil-acetamida;
- 5 N-(2-cloro-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida;
- N-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 10 N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-(2-etil-4-{5-[2-metoxi-6-(3-metil-butyl)-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 15 N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-metoxi-6-(3-metil-butyl)-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-{2-cloro-4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- N-(2-etil-4-{5-[2-(1-etil-propil)-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-metanosulfonamida;
- N-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- 20 N-{4-[5-(2-ciclohexil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-metanosulfonamida;
- (S)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 25 N-((S)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[3-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; y
- 35 N-((R)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

o sales de dichos compuestos.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

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

N-(2-etil-4-(5-(2-isopentil-6-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilfenil)metanosulfonamida;

o sales de dichos compuestos.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol o una sal del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-N-metil-acetamida o una sal del mismo.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-{2-cloro-4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-metanosulfonamida o una sal del mismo.
- 5 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-{4-[5-(2-ciclopentil-6-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-metanosulfonamida o una sal del mismo.
24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, para su uso como medicamento.
- 15 26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.
- 20 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, úveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.
- 25 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Chron y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.
- 30 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de esclerosis múltiples o psoriasis.