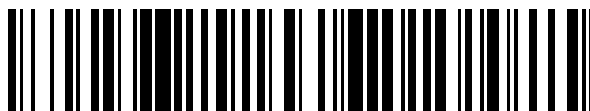


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 749**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008 E 08846160 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2217594**

54 Título: **Nuevos derivados de pirimidina**

30 Prioridad:

01.11.2007 WO PCT/IB2007/054437

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

21.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 749 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

Nuevos derivados de pirimidina

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 además se relaciona con aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I), y su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos, ya sea en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Antecedentes de la invención.

10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender el organismo de sustancias y microorganismos extraños que causan infección o enfermedad. Los complejos mecanismos reguladores garantizan que la respuesta inmunitaria sea dirigida contra la sustancia o el microorganismo intruso, y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control se desregulan, y pueden manifestarse respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria descontrolada es el daño grave de órganos, células, tejidos o articulaciones. Sin
15 tratamiento actual, habitualmente se suprime el sistema inmunitario en su totalidad, y la capacidad del organismo para reaccionar contra infecciones también queda gravemente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Los corticoesteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria pueden causar efectos secundarios cuando se usan en el tratamiento a largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no corticoesteroides (AINE) pueden reducir el dolor y la
20 inflamación; sin embargo, exhiben considerables efectos secundarios. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquina.

Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, sin comprometer las respuestas inmunitarias y con menores efectos secundarios, mejorarían de manera significativa los tratamientos actuales de la enfermedad inflamatoria descontrolada.

25 En el campo del trasplante de órganos, la respuesta inmunitaria del huésped debe ser suprimida para evitar el rechazo del órgano. Los receptores de trasplantes de órganos pueden experimentar cierto rechazo, aun cuando tomen fármacos inmunosupresores. El rechazo se produce con mayor frecuencia en las primeras semanas luego del trasplante, si bien los episodios de rechazo también pueden presentarse meses o aun años después del trasplante. Comúnmente se usan combinaciones de hasta tres o cuatro medicamentos para proporcionar máxima protección
30 contra el rechazo, y a la vez, minimizar los efectos secundarios. Los fármacos convencionales actuales utilizados para el tratamiento del rechazo de órganos trasplantados interfieren con las vías intracelulares separadas en la activación de leucocitos de tipo T o de tipo B. Ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus o FK506, que interfieren con la señalización o liberación de citoquina; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótido; o 15-desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación
35 leucocitaria.

Los efectos beneficiosos de los tratamientos inmunosupresores amplios se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que estos fármacos producen disminuye la defensa del sistema inmunitario contra la infección y las enfermedades malignas. Además, los fármacos inmunosupresores convencionales a menudo se usan en altas dosificaciones, y pueden causar o acelerar el daño de órganos.

Descripción de la invención.

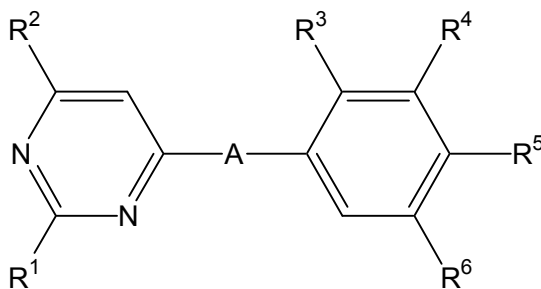
40 La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I) que son agonistas para el receptor acoplado a proteína G S1P1/EDG1, y tienen un potente y duradero efecto inmunomodulador, que es logrado mediante la reducción de la cantidad de linfocitos T y B de infiltración y circulantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T y B circulantes como consecuencia del agonismo de S1P1/EDG1,
45 posiblemente, en combinación con la mejoría observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, logra que dichos compuestos sean útiles en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria descontrolada, y en la mejoría de la funcionalidad vascular.

50 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de células T, para proporcionar un nuevo tratamiento de inmunomodulación con menor propensión a las infecciones, cuando se compara con el tratamiento inmunosupresor convencional. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con menores dosificaciones de los tratamientos inmunosupresores tradicionales, con el objetivo de lograr, por una parte, la actividad inmunomoduladora eficaz, mientras que, por otra parte, la reducción del daño de órgano final asociado con las dosis más altas de los fármacos inmunosupresores convencionales. La observación de la mejor función de la capa celular
55 endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de los compuestos, para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano se conocen en la técnica, y están publicados, por ejemplo, por: Hla, T. y Maciag, T.: *J. Biol. Chem.*, 265 (1990), 9308-9313; documento WO 91/15583, publicado el 17 de octubre de 1991; documento WO 99/46277, publicado el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de la fórmula (I) se evalúan usando un ensayo de GTP γ S, que determina los valores EC₅₀, y midiendo los linfocitos circulantes en la rata, luego de la administración oral, respectivamente (véase Ejemplos).

5

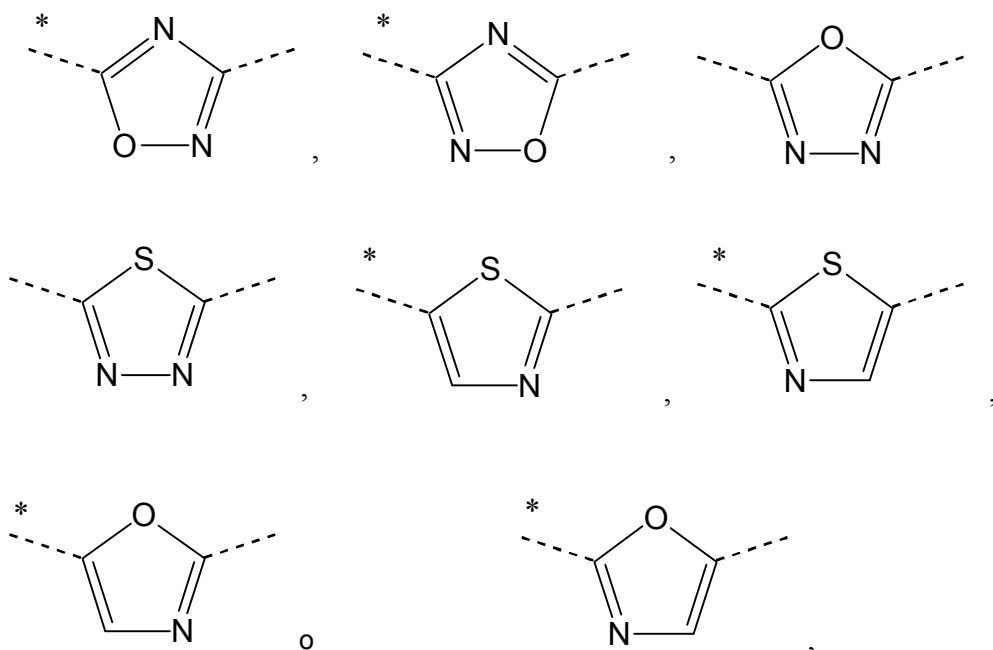
i) La invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina de fórmula (I):



Fórmula (I)

10 en la que:

A representa:



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

15 **R¹** representa alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃, cicloalquilamino C₃₋₅, cicloalquilmetilamino C₃₋₅, pirrolidina (tal como pirrolidin-1-ilo), o piperidina;

R² representa alquilo C₁₋₂ o alquilo C₃₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

20 **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alquilo-C₁₋₄,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², 1-(3-carboxi-azetidil)-2-
 acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-
 propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,
 -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi (tal

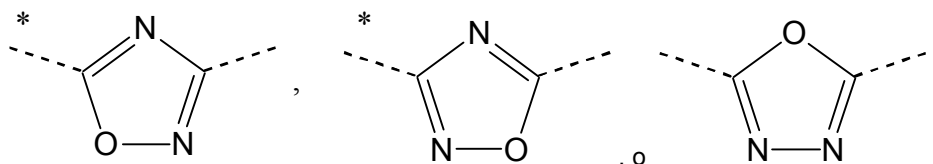
- como, preferentemente, (S)-2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico alquiléster- C_{1-5})-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico alquiléster- C_{1-5})-1-il]-etoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico alquiléster- C_{1-5})-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico alquiléster- C_{1-5})-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico alquiléster- C_{1-5})-1-il]-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ (donde el átomo de carbono al cual está unido el grupo hidroxilo está, preferentemente, en la configuración S);
- 10 R^{51} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, (alquilcarboxi- C_{1-5})metilo, 2-carboxietilo, 2-(alquilcarboxi- C_{1-5})etilo o 2-aminoetilo;
- R^{52} representa hidrógeno, metilo, o etilo;
- R^{53} representa alquilo C_{1-3} , metilamino, etilamino, o dimetilamino;
- R^{54} representa hidroxil-alquilo- C_{1-2} o $\text{R}^{55}\text{R}^{56}\text{N}$ -alquilo- C_{1-2} ;
- 15 R^{55} y R^{56} , de manera independiente, representan hidrógeno o metilo;
- k representa el número entero 1; 2; ó 3;
- m representa el número entero 1 ó 2;
- n representa 0; 1 ó 2; y
- R^6 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno.
- 20 Los términos generales utilizados con anterioridad y en adelante tienen, preferentemente, dentro de esta revelación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.
- El término **alquilo** C_{x-y} , donde x e y son números enteros, significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada, saturados, con x a y átomos de carbono. Asimismo, el término **alquilo** C_{1-4} significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada, saturados, con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo e *iso*-butilo (preferentemente, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *iso*-butil). Asimismo, el término **alquilo** C_{1-3} significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada saturados, con uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-3} son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo (preferentemente, metilo o etilo).
- El término **alcoxi** C_{x-y} significa un grupo R-O, donde R es un alquilo C_{x-y} . Ejemplos de grupos alcoxi C_{1-4} son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, e *iso*-butoxi.
- 30 El término **cicloalquilo** C_{3-5} se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo cíclico saturado, con 3 a 5 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo.
- El término **halógeno** significa flúor, cloro, bromo o yodo (preferentemente, flúor o cloro; en especial, preferentemente, cloro).

- ii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde **A** representa:



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I).

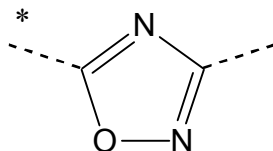
- iii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde **A** representa:



40

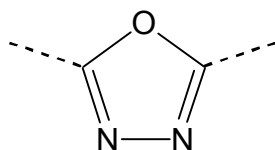
en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I).

iv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde **A** representa:



5 en la que el asterisco indica el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I).

v) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde **A** representa:



10 vi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a v), donde **R¹** representa alquilamino C₁₋₄ o N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃.

vii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a v), donde **R¹** representa alquilamino C₁₋₄.

viii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), donde **R²** representa alquilo C₁₋₂.

15 ix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a viii), donde **R²** representa metilo.

x) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), donde **R³** representa hidrógeno.

20 xi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), donde **R³** representa metoxi, y **R⁴** y **R⁶** representan hidrógeno.

xii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), donde **R³** representa hidrógeno, **R⁴** representa alquilo C₁₋₃ o metoxi, y **R⁶** representa alquilo C₁₋₂ o cloro.

25 xiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), donde **R³** representa hidrógeno, **R⁴** representa metilo o etilo, y **R⁶** representa metilo.

xiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), donde **R³** representa hidrógeno, **R⁴** representa metoxi o metilo, y **R⁶** representa cloro.

30 xv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R⁵** representa 2,3-dihidroxipropilo, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alquilo-C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³,

-CH₂-(CH₂)_n-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

35 xvi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R⁵** representa 2,3-dihidroxipropilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴,

-CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

xvii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R⁵** representa -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-

alcoxi-C₁₋₄-, 2,3-dihidroxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

5 xviii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R**⁵ representa hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

xix) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiv), donde **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴.

10 xx) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xviii), donde **R**⁵¹ representa 2-hidroxietilo o 2-carboxietilo.

xxi) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xviii), donde **R**⁵² representa hidrógeno.

xxii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xviii), donde **R**⁵³ representa metilo o metilamino.

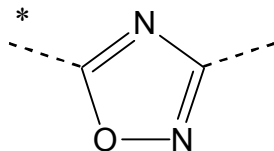
15 xxiii) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), donde **R**⁵⁴ representa hidroximetilo.

xxiv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xvii), donde **n** representa el número entero 1.

20 xxv) Otra realización de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xvi), donde **k** representa el número entero 1 ó 2.

xxvi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde:

A representa:



25 en la que el asterisco indica el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

R¹ representa alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, o N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃;

R² representa alquilo C₁₋₂;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo C₁₋₂;

30 **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

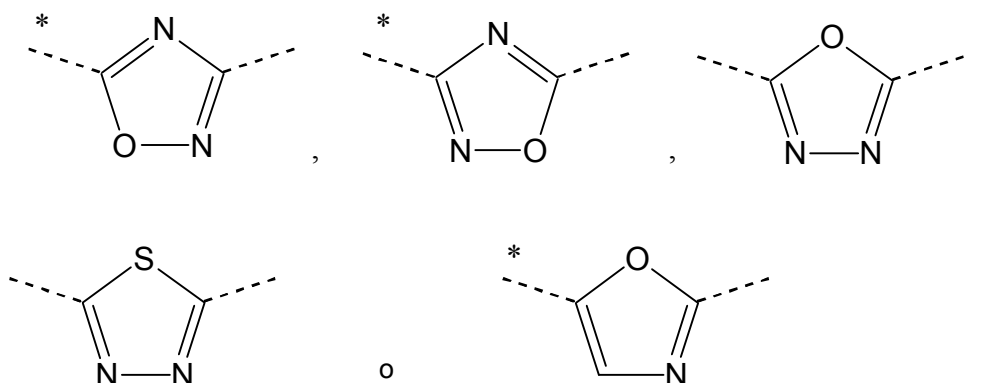
R⁵⁴ representa hidroxi-alquilo-C₁₋₂; y

R⁶ representa alquilo C₁₋₃.

xxvii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de pirimidina de acuerdo con la realización xxvi), donde **R**¹ representa alquilamino C₁₋₄ o N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃.

35 xxviii) Una realización adicional de la invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a v) y viii) a xxvi), donde **R**¹ representa alcoxi C₁₋₄.

xxix) Una realización adicional de la invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina de acuerdo con la realización i), donde **A** representa:



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

R¹ representa alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃, cicloalquilamino C₃₋₅, cicloalquilmetilamino C₃₋₅, o pirrolidina (tal como pirrolidin-1-ilo);

5 **R²** representa alquilo C₁₋₂ o alquilo C₃₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

R⁵ representa 2,3-dihidroxi-propilo, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³,
 10 -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_n-
 CONR⁵¹R⁵², 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-
 acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-
 propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-
 propoxi (tal como, preferentemente, (S)-2,3-dihidroxi-propoxi), 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi,
 15 -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico
 alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico
 alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-etoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-
 hidroxipropoxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido
 pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-propoxi,
 20 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico
 alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-
 NHCOR⁵⁴,
 -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴ (donde el átomo de carbono al cual está unido el grupo hidroxilo está,
 preferentemente, en la configuración S);

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

R⁵² representa hidrógeno;

R⁵³ representa alquilo C₁₋₃ o dimetilamino;

R⁵⁴ representa hidroxi-alquilo-C₁₋₂ o R⁵⁵R⁵⁶N-alquilo-C₁₋₂;

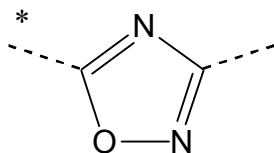
R⁵⁵ y **R⁵⁶** representan ambos hidrógeno;

30 k y m representan el número entero 1;

n representa 0 ó 1; y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno.

xxx) Una realización adicional de la invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina de acuerdo con la
 realización i), donde **A** representa:



35

en la que el asterisco indica el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

R¹ representa alcoxi C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₂ o alquilo C₃₋₄;

R³ representa hidrógeno;

5 **R⁴** representa alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₃;

R⁵ representa $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, hidroxialcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxialquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$;

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

R⁵² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

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

R⁵⁴ representa hidroxialquilo-C₁₋₂ o R⁵⁵R⁵⁶N-alquilo-C₁₋₂;

R⁵⁵ y **R⁵⁶** representan, de manera independiente, hidrógeno o metilo;

m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0; 1; ó 2; y

20 **R⁶** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble pueden presentarse en la configuración Z o E, a menos que se indique de otro modo. Los compuestos de la fórmula (I), en consecuencia, pueden presentarse como mezclas de estereoisómeros, o preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida por el experto en la técnica.

25 Cuando se usa la forma plural para los compuestos, las sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades, etc., se pretende referir, además, a un solo compuesto, sal, o similares. Cualquier referencia previa o siguiente a un compuesto de la fórmula (I) debe entenderse también como una referencia a las sales, en especial, a sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la fórmula (I), según lo apropiado y conveniente.

30 Preferentemente, las sales son las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de base o ácido orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Ejemplos de compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

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

- N-(3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-(3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 15 3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y
- 3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.
- Ejemplos de compuestos preferidos se seleccionan, adicionalmente, del grupo que consiste en:
- 20 N-((S)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 N-((S)-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 N-((S)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-((S)-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-((S)-3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-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-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-((S)-3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-((R)-3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 20 (R)-3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 25 (S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y
- (R)-3-{4-[5-(2-etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.
- 30
- Otros ejemplos de compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-[3-(2-etil-4-[5-[2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-[3-(4-[5-[2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-(3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(2-metilamino-6-propil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isobutoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-etoxi-6-etil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-(3-{2-etil-4-[5-(2-metoxi-6-propil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 20 3-{2-etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 25 3-{4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 30 3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 ácido 3-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico; y
- 3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida.
- Ejemplos adicionales de compuestos preferidos se seleccionan además del grupo que consiste en:
- 40 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-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-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metilamino-6-propil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isobutoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(4-[5-(2-etoxi-6-etil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(2-metoxi-6-propil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-((S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-(4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-propil)-acetamida;
- N-((S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-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-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 30 (S)-3-(4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (R)-3-(2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 35 (R)-3-(4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- (S)-3-(4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 40 (S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 ácido 3-((S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-propiónico; y

3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida.

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración parenteral o enteral, y son adecuados para disminuir la cantidad de linfocitos circulantes y para la prevención y el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la activación del sistema inmunitario.

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de manera conocida por cualquier persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición 21 (2005), Parte 5: "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), mediante la preparación de los compuestos descritos de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma opcional, en combinación con otros agentes de valor terapéutico, en una forma de administración galénica, junto con materiales vehículo sólidos o líquidos aceptables para uso farmacéutico adecuados, inertes y no tóxicos, y si se desea, con coadyuvantes farmacéuticos habituales.

15 Las enfermedades o los trastornos asociados con un sistema inmunitario activado que pueden tratarse y/o prevenirse con los compuestos de la fórmula (I) incluyen rechazo de órganos, tejido o células trasplantados; enfermedades de injerto contra huésped producidas por trasplantes; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes tipo I; uveítis, epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki; uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; 20 encefalomiелitis alérgica; vasculopatía de aloinjerto crónica; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; enfermedades dermatológicas inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosas; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; penfigoide ampolloso; epidermolisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; esclerodermia; alopecia circunscrita; 25 queratoconjuntivitis; conjuntivitis primaveral; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerosa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias del polen; enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma por polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; 30 enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades intestinales inflamatorias; enterocolitis necrosante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; rectitis; gastroenteritis eosinófila; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; esteatosis cardíaca; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eccema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; 35 síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; síndrome de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura del glóbulo rojo; anemia aplásica; anemia hipoplásica; trombocitopenia púrpura idiopática; anemia hemolítica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritropiasa; osteoporosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; 40 leucodermia vulgar; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma de célula T cutánea; poliarteritis nodular; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; esclerodermia; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinófila; lesiones de la encía, el periodontio, hueso alveolar y la sustancia ósea del diente; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; piodermia; síndrome de Sezary; hipofisitis; 45 insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de reperusión por isquemia de órganos que se produce con la preservación; choque de endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por drogas o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer pulmonar; enfermedad maligna de origen linfocítico; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; deformidad cicatricial vítrea; quemadura alcalina córnea; dermatitis eritematosa; dermatitis ampollosa; dermatitis de contacto por cemento; gingivitis; periodontitis; septicemia; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénia; tumores malignos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; 50 insuficiencia hepática de inicio tardío; e insuficiencia hepática "agua a crónica".

55 Las enfermedades o los trastornos preferidos por ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en: rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple; enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; psoriasis, artritis psoriásica; tiroiditis, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto; uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

Las enfermedades o los trastornos particularmente preferidos por ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en: rechazo de órganos trasplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Las enfermedades o los trastornos muy particularmente preferidos por ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan de esclerosis múltiple y psoriasis.

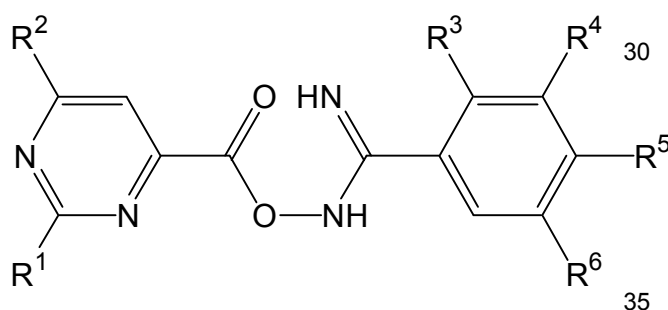
La presente invención se refiere además a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionado en la presente memoria descriptiva, que comprende la administración a un sujeto, de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I).

Asimismo, los compuestos de la fórmula (I) son también útiles en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos mencionados en la presente memoria descriptiva. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en inmunosupresores, corticoesteroides, AINE, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquina, antagonistas del receptor de citoquina y receptores de citoquina recombinados.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, en forma opcional, para el uso en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que se mencionan en esta memoria descriptiva.

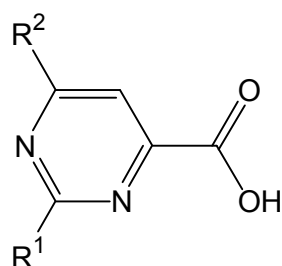
Los compuestos de la fórmula (I) pueden fabricarse por medio de los procedimientos que se proporcionan a continuación, por los procedimientos proporcionados en los Ejemplos, o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o los solventes particulares utilizados; sin embargo, dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica, por medio de procedimientos de optimización de rutina.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se detalla a continuación. Sólo se describen algunas de las posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de la fórmula (I).

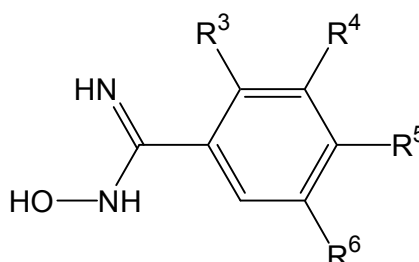


Estructura 1

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

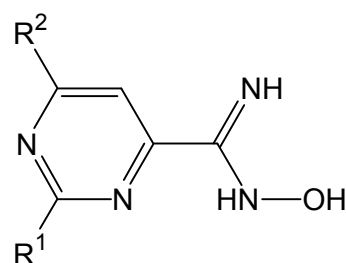


Estructura 2

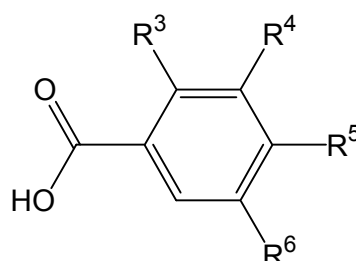


Estructura 3

- 5 Los compuestos de la Estructura 1 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la Estructura 2 con un compuesto de la Estructura 3, en un solvente tal como DMF, THF, DCM, etc., en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, PyBOP, etc., y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, DIPEA, NaH, K₂CO₃, etc. (Bibl.: por ejemplo: A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez: *J. Org. Chem.* **68** (2003) 7316–7321; y la bibliografía citada anteriormente).

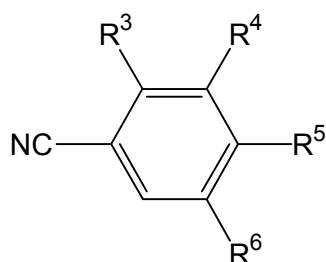


Estructura 4

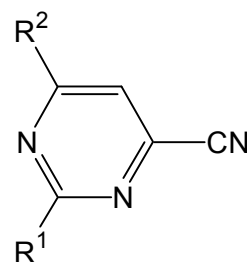


Estructura 5

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) que representan un derivado 3-pirimidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan de forma análoga (Bibl.: por ejemplo, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley: *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275–3278) mediante la reacción de un compuesto de la Estructura 4 con un compuesto de la Estructura 5, y el posterior ciclado del correspondiente intermedio éster de hidroxiamidina. Los compuestos de la Estructura 5 pueden obtenerse en el mercado, o se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en esta memoria descriptiva, o
15 de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la técnica.



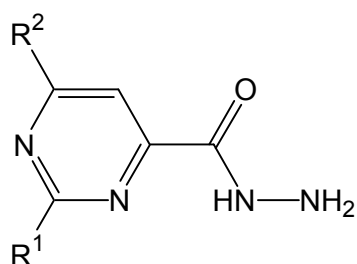
Estructura 6



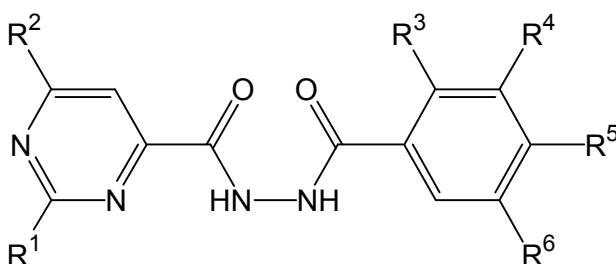
Estructura 7

- 20 Los compuestos de las Estructuras 3 y 4 pueden prepararse por medio de la reacción de un compuesto de las Estructuras 6 y 7, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales, en un solvente tal como metanol, etanol, piridina, etc., en presencia o ausencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, trietilamina, KOtBu, etc. (Bibl.: por ejemplo, T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase: *Chem. Pharm. Bull.* **47** (1999), 120–122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson: *Bioorg. Med. Chem.* **11** (2003), 3379–3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge: documento WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee: *Heterocycles* **60** (2003), 2287–2292). Los compuestos de la Estructura 6 pueden obtenerse en el mercado, o se preparan de acuerdo con los
25 procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, o de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Los procedimientos que efectúan la transformación de un compuesto de la Estructura 2 en un compuesto de la Estructura 7, o viceversa, son conocidos por el experto en la técnica.

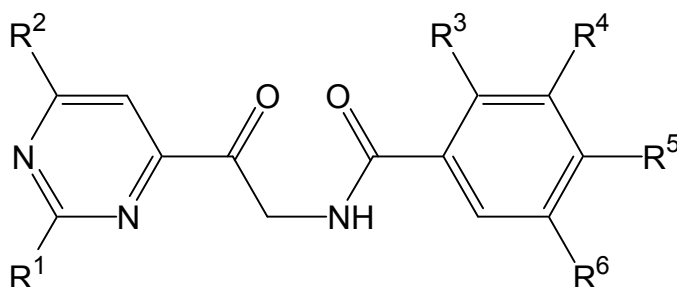


Estructura 8



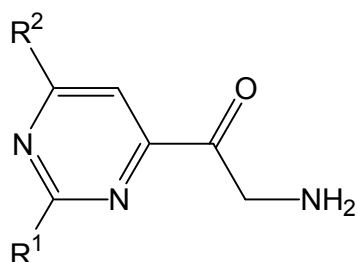
Estructura 9

Los compuestos de la fórmula (I) que representan un derivado 2-pirimidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol o 2-pirimidin-4-il-[1,3,4]tiadiazol se preparan de manera similar mediante la reacción de un compuesto de la Estructura 2 con hidrazina (usando un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de la Estructura 8, que luego es acoplado con un compuesto de la Estructura 5 para obtener un compuesto de la Estructura 9. Un compuesto de la Estructura 9 también puede prepararse siguiendo el orden de reacción inverso, es decir, acoplando en primer lugar un compuesto de la Estructura 5 con hidrazina, y luego, haciendo reaccionar el correspondiente intermedio hidrazida con un compuesto de la Estructura 2. La deshidratación de un compuesto de la Estructura 9 para formar el derivado deseado 2-pirimidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol se realiza mediante el tratamiento de un compuesto de la Estructura 9 con un reactivo tal como POCl₃, CCl₄ o CBr₄ en combinación con trifetilfosfina, P₂O₅, reactivo de Burgess, etc., en un solvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl₃, etc., a temperaturas entre 20°C y 120°C, en presencia o ausencia de irradiación de microondas (Bibl.: por ejemplo, M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos: *J. Med. Chem.* **48** (2005) 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley: *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275-3278). Asimismo, los derivados 2-pirimidin-4-il-[1,3,4]tiadiazol se obtienen por medio del ciclado de un compuesto de la Estructura 9 con reactivo de Lawesson, opcionalmente, en combinación con P₂S₅, en presencia o ausencia de un solvente tal como piridina tolueno, THF, acetonitrilo, etc., a temperaturas elevadas, con irradiación de microondas o sin dicha irradiación (Bibl.: por ejemplo, A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed: *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7925-7929).

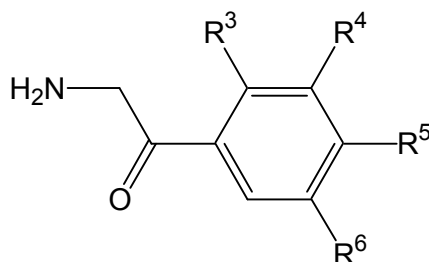


Estructura 10

Los compuestos de la fórmula (I) que representan un derivado 5-pirimidin-4-il-oxazol o 5-pirimidin-4-il-tiazol se preparan mediante el tratamiento de un compuesto de la Estructura 10, o bien con POCl₃, PCl₅, I₂ en combinación con trifetilfosfina y trietilamina, anhídrido trifluoroacético, reactivo de Burgess, etc., en un solvente tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc., a temperaturas entre 20°C y 120°C; o con reactivo de Lawesson, opcionalmente, en combinación con P₂S₅, en presencia o ausencia de un solvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc., a temperaturas elevadas, con irradiación de microondas o sin dicha irradiación, como se menciona con anterioridad (Bibl.: por ejemplo, N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro: *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1761-1764). Los compuestos de la Estructura 10 se preparan por medio de la reacción de un compuesto de la Estructura 11 con un compuesto de la Estructura 5. La aminocetona de la Estructura 11 puede prepararse a partir de un compuesto de la Estructura 2 por medio de procedimientos proporcionados en la bibliografía (por ejemplo, J. L. LaMattina: *J. Heterocyclic Chem.* **20** (1983) 533-538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay: *Eur. J. Med. Chem.* **15** (1980) 263-268). Los compuestos de la fórmula (I) que representan un derivado 2-pirimidin-4-il-oxazol o 2-pirimidin-4-il-tiazol se preparan de manera análoga, a partir de un compuesto de la Estructura 12 y un compuesto de la Estructura 2. Los compuestos de la Estructura 12 se preparan de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, W. A. Loughlin, L. C. Henderson, K. E. Elson, M. E. Murphy: *Synthesis* **2006**, 1975-1980; L. Widler, J. Green, M. Missbach, M. Susa, E. Altmann: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **11** (2001) 849-852; J. M. Holub et al.: *Molecules* **9** (2004) 135-157).



Estructura 11

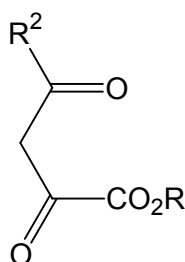


Estructura 12

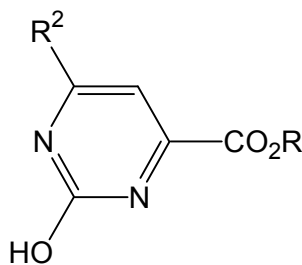
5 Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos R^3 a R^6 en las Estructuras 1, 3, 5, 6, 9, 10, y 12, estas funcionalidades pueden requerir protección temporaria. Los grupos protectores adecuados son conocidos por el experto en la técnica, e incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo o trialkilsililo, para la protección de un alcohol; un cetil, para la protección de un diol; etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con la metodología convencional (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley New York, 1999; P. J. Kocienski: *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los residuos deseados R^3 a R^6 , en particular, R^5 , también pueden ser introducidos en etapas posteriores que siguen a la formación del anillo A entre los anillos de pirimidina y fenilo, de acuerdo con los procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva, o de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

10 De forma alternativa, los enlaces entre la pirimidina y el anillo fenilo y el anillo heteroaromático de 5 miembros central también pueden formarse por medio de la aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio.

15



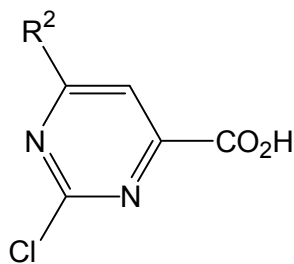
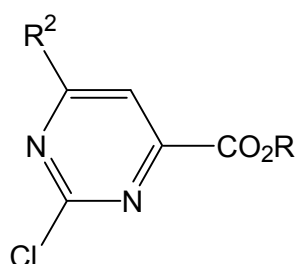
Estructura 13



Estructura 14

20 Los compuestos de la Estructura 2 pueden prepararse mediante la reacción de un éster 2,4-dioxo-alcanoico (Estructura 13, donde R^2 representa, preferentemente, un metilo o etilo) con urea en medio ácido, en presencia o ausencia de un solvente adicional tal como metanol, etanol, dioxano, etc., preferentemente, a temperaturas superiores a 50°C, para obtener un compuesto de la Estructura 14. Los compuestos de la Estructura 14 luego pueden hacerse reaccionar con $POCl_3$ (Bibl.: por ejemplo, Palanki, M. S. S., Erdman, P. E., Gayo-Fung, L. M., Shelvin, G. I., Sullivan, R. W., Suto, M. J., Goldman, M. E., Ransone, L. J., Bennett, B. L., Manning, A. M.: *J. Med. Chem.* **43** (2000) 3995-4004), para obtener un compuesto de la Estructura 15, que puede ser hidrolizado hasta obtener un compuesto de la Estructura 16. Los compuestos de la Estructura 16 pueden hacerse reaccionar con la amina o el alcohol apropiado, en combinación con una base tal como base de Hünig, en presencia o ausencia de un solvente adicional tal como THF, dioxano, etc., preferentemente, a temperaturas superiores a 50°C, para lograr un compuesto de la Estructura 2.

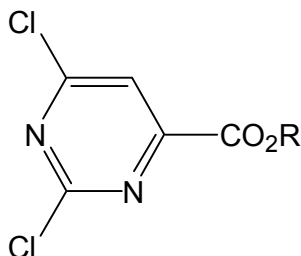
30 Los compuestos de la Estructura 13 pueden obtenerse en el mercado, o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica.



Estructura 15

Estructura 16

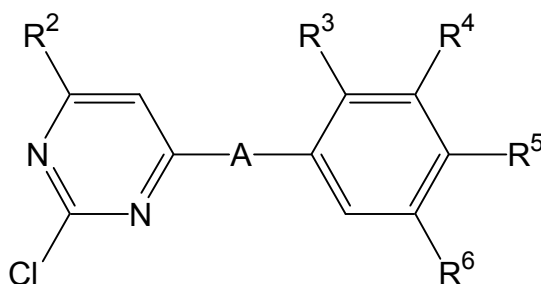
Alternativamente, los compuestos de la Estructura 2 también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la Estructura 17 con un derivado de alqueniil boro (por ejemplo, 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano) en condiciones de Suzuki (Bibl.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea: *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968–4971). El derivado 2-cloro-6-alqueniil-pirimidina carboxilato obtenido se hace reaccionar con la amina o el alcohol apropiado, luego se hidrogena, y finalmente, se hidroliza hasta el correspondiente compuesto de la Estructura 2.



Estructura 17

Los compuestos de la Estructura 17 pueden obtenerse en el mercado, o pueden prepararse por medio de la reacción del éster metílico del ácido orótico con POCl₃ (Bibl.: por ejemplo, S. Miltschitzky, V. Michlova, S. Stadbauer, B. Koenig, *Heterocycles* **67** (2006) 135–160).

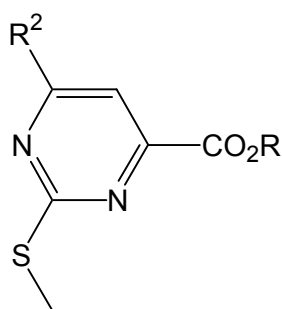
En el caso de que R¹ represente un grupo monoalquilamino, los correspondientes derivados monoalquilamino-pirimidina que pueden producirse en el curso de la síntesis de compuestos de la fórmula (I) pueden necesitar protección temporaria en la función amina secundaria.



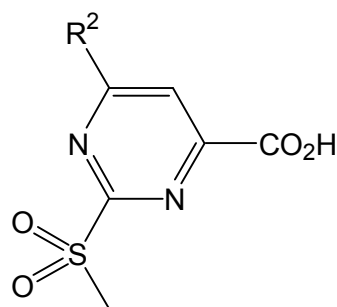
Estructura 18

Las secuencias de reacción descritas anteriormente, que permiten la introducción de los dos residuos R¹ y R², pueden aplicarse también a un compuesto en el cual la estructura básica ya se ha elaborado adicionalmente. Por ejemplo, el residuo R¹ deseado también puede ser introducido en una etapa posterior, a partir de un compuesto de la Estructura 18, que puede sintetizarse por procedimientos análogos a aquellos descritos en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, mediante la secuencia de acoplamiento-ciclado de los compuestos de pirimidina de la Estructura 16, con los compuestos fenilo de la Estructura 3.

Alternativamente, los compuestos de la Estructura 2 pueden prepararse además mediante la reacción de un compuesto de la Estructura 13 con S-metilisotiourea sulfato, en presencia o ausencia de un solvente adicional tal como metanol, etanol, dioxano, etc., preferentemente, a temperaturas superiores a 50°C, para obtener un compuesto de la Estructura 19. Los compuestos de la Estructura 19 entonces pueden ser hidrolizados en condiciones alcalinas, hasta los correspondientes derivados ácido carboxílico, que se hacen reaccionar con agente oxidante, tal como mCPBA, para obtener los compuestos de la Estructura 20 (Bibl.: por ejemplo, Z. Budesinsky, F. Roubinek: *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **26** (1961), 2871–2885). Los compuestos de la Estructura 20 pueden hacerse reaccionar con la amina o el alcohol apropiado, en combinación con una base tal como base de Hünig o NaOH, en presencia o ausencia de un solvente adicional tal como THF, dioxano etc., preferentemente, a temperaturas superiores a 50°C, para lograr un compuesto de la Estructura 2. Los compuestos de la Estructura 2 donde R¹ = alcoxi C₁₋₄ también pueden obtenerse por medio de la reacción de compuestos de la Estructura 19 con mCPBA, seguida del desplazamiento nucleófilo con el alcoholato apropiado.



Estructura 19



Estructura 20

Ejemplos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, si bien no limitan su ámbito de manera alguna.

- 5 Todas las temperaturas se establecen en °C. Los compuestos se caracterizan por ^1H RMN (400 MHz) o ^{13}C RMN (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm, en relación con el solvente utilizado; multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, quint = quintuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio; las constantes de acoplamiento se proporciona en Hz); por LC-MS (Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm , 120 Å, gradiente: 5-10 95% acetonitrilo en agua, 1 min, con 0,04% de ácido trifluoracético, caudal: 4,5 ml/min); t_R se proporciona en min; los tiempos de retención o LC-MS marcados con * se refieren a una ejecución LC en condiciones alcalinas, es decir, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio; de lo contrario, condiciones idénticas; por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante la HPLC preparatoria (columna: X-Bridge PrepC18, 30 x 75 mm, 5 μm ; gradiente: 15 10-95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico); o por MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de metanol en agua a 100% de metanol). Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros mediante la HPLC preparatoria (columna: ChiralPaK AD 20 x 250 mm, 5 μm , 15% de etanol en hexano).

Abreviaturas (como se utilizan en la presente solicitud):

20	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	CC	cromatografía de columna
25	CDI	carbonil diimidazol
	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	dietil azodicarboxilato
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
30	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	eq.	equivalente(s)
35	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo

	Ej.	Ejemplo(s)
	h	hora(s)
	HBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
5	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iBu	isobutilo
	iPr	isopropilo
	KOtBu	ter-butóxido de potasio
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
10	Bibl.	Bibliografía
	mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
15	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	NaOAc	acetato de sodio
	nPr	n-propilo
	org.	orgánico
	Ph	fenilo
20	prep.	preparatoria
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio-hexafluor-fosfato
	t. a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	S1P	esfingosina 1-fosfato
25	TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio, tetrafluorborato
	TFA	ácido trifluoracético
	TFFA	anhídrido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
30	t _R	tiempo de retención

Ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico.

35 a) A una solución de metil-2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato disponible en el mercado (6,00 g, 32,15 mmol) en acetonitrilo (500 ml), se agrega solución ac., 1 M, de NaOH (48,2 ml), a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h, y luego se acidifica con HCl ac. al 25% (7 ml). Los compuestos volátiles se evaporan, y la solución acuosa se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para obtener ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (4,22 g) en forma de un sólido cristalino de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,42 min, [M + H]⁺ = 172,96; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 2,58 (s, 3 H), 7,95 (s, 1 H), 14,1 (s a, 1 H).

b) Una solución de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (100 mg, 0,58 mmol) y propilamina (0,48 ml) en dioxano (1 ml) se agita a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante la HPLC

prep. (X-Bridge) para obtener ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico (81 mg) en forma de un sólido cristalino de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,56$ min, $[M + H]^+ = 196,08$; 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,36 (s a, 1 H), 13,2 (s a, 1 H).

5 **Ácido 6-metil-2-metilamino-pirimidina-4-carboxílico.**

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (230 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y 41% de metilamina en agua; LC-MS: $t_R = 0,32$ min, $[M + H]^+ = 168,04$.

10 **Ácido 2-etilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.**

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (233 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y etilamina, 2 M, en THF; LC-MS: $t_R = 0,47$ min, $[M + H]^+ = 182,05$.

Ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

15 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (244 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) e isopropilamina; LC-MS: $t_R = 0,55$ min, $[M + H]^+ = 196,05$.

Ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

20 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (271 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) e isobutilamina; LC-MS: $t_R = 0,64$ min, $[M + H]^+ = 210,08$.

Ácido 2-dimetilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

25 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (238 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y dimetilamina, 2 M, en THF; LC-MS: $t_R = 0,44$ min, $[M + H]^+ = 182,08$.

Ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (192 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y dietilamina; LC-MS: $t_R = 0,64$ min, $[M + H]^+ = 210,07$.

30 **Ácido 2-(etil-metil)amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.**

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (235 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y N-etilmetilamina; LC-MS: $t_R = 0,54$ min, $[M + H]^+ = 196,08$.

Ácido 2-N-isobutil-N-metil-amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

35 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (235 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (300 mg, 1,74 mmol) y N-isobutilmetilamina; LC-MS: $t_R = 0,80$ min, $[M + H]^+ = 224,21$.

Ácido 6-metil-2-pirrolidin-1-il-pirimidina-4-carboxílico.

40 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (200 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (200 mg, 1,16 mmol) y pirrolidina; LC-MS: $t_R = 0,50$ min, $[M + H]^+ = 208,00$.

Ácido 2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

45 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (336 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (500 mg, 2,90 mmol) y ciclopropilamina; LC-MS: $t_R = 0,44$ min, $[M+H]^+ = 193,98$. 1H RMN (D_6 -DMSO) δ 0,47 (m, 2 H), 0,66 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,79 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,55 (s a, 1 H).

Ácido 2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (230 mg) de forma análoga al ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (250 mg, 1,45 mmol) y ciclopropilmetilamina; LC-MS: $t_R = 0,57$ min, $[M + H]^+ = 208,00$.

Ácido 2-metoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

- 5 Una suspensión de metil-2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxilato (5,0 g) en NaOH ac., 2 N (67 ml) y metanol (67 ml) se agita a t. a. durante 24 h. Se evapora el metanol, y la fase acuosa se acidifica con HCl ac. al 25%, a 0°C. Se separa un sólido cristalino de color *beige*, por trituración. El sólido se filtra, se enjuaga con agua y heptano y se seca (3,0 g); LC-MS: $t_R = 0,55$ min, $[M + H]^+ = 169,01$; 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 2,50 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 7,52 (s, 1 H), 13,7 (s a, 1 H).

10 **Ácido 2-etoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.**

Una solución de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y base de Hünig (0,8 ml) en etanol (1,79 ml) se agita a 70°C durante 24 h. Se evapora el etanol, y la fase acuosa se acidifica con HCl ac. al 25% a 0°C, se concentra y se purifica por medio de la HPLC prep. (X-Bridge) para obtener ácido 2-etoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (201 mg) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,63$ min, $[M + H]^+ = 183,04$.

15 **Ácido 6-metil-2-propoxi-pirimidina-4-carboxílico.**

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (174 mg) de forma análoga al ácido 2-etoxi-6-metil-amino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) y *n*-propanol; LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M + H]^+ = 197,06$.

Ácido 2-isopropoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

- 20 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (47 mg) de forma análoga al ácido 2-etoxi-6-metil-amino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) e isopropanol; LC-MS: $t_R = 0,71$ min, $[M + H]^+ = 197,07$.

Ácido 2-isobutoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico.

- 25 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (16 mg) de forma análoga al ácido 2-etoxi-6-metil-amino-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (265 mg, 1,54 mmol) e isobutanol; LC-MS: $t_R = 0,80$ min, $[M + H]^+ = 211,03$.

Éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico.

- 30 Una solución de *S*-metilisotiurea sulfato (874 mg, 4,65 mmol) y éster etílico de ácido 2,4-dioxohexanoico (800 mg, 4,65 mmol) en etanol (4 ml) se calienta hasta 80°C durante 48 h. La mezcla de reacción luego se filtra, se evapora y se purifica por medio de la TLC prep. (usando heptano/EA, 1/1, como eluyente) para obtener 590 mg de éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,91$ min, $[M + H]^+ = 227,22$, 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 1,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,56 (s, 3H), 2,81 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,37 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,58 (s, 1H).

Éster etílico de ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico.

- 35 A una solución de éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico (600 mg, 2,65 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C, se agrega mCPBA (1,37 g, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a t. a., luego se apaga con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10% y se extrae con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan a presión reducida. El material bruto luego se purifica por medio de la CC (EA/Heptano, 1/9), de manera de obtener 333 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,80$ min $[M + H]^+ = 259,07$.

Ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico.

- 45 a) A una solución de éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico (590 mg, 2,61 mmol) en etanol (12 ml) y THF (12 ml), se agrega LiOH ac., 2 M (4 ml). La mezcla se agita durante 12 horas a t. a., antes de neutralizar con HCl ac., 1 N. La solución acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad, de modo de obtener 510 mg de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco; LC-MS: $t_R = 0,75$ min, $[M + H]^+ = 199,02$.

- 50 b) A una solución de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico (510 mg, 2,57 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C, se agrega mCPBA (1,33 g, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a t. a., luego se apaga con $Na_2S_2O_3$ ac. al 10% y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con $NaHCO_3$ ac. sat., se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan a presión reducida. El material bruto luego se purifica por medio de la TLC prep. (DCM/MeOH, 4/1), para obtener 325 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,54$ min, $[M + H]^+ = 231,05$.

Éster etílico de ácido 2-metilsulfanil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (3,35 g) de forma análoga al éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 2,4-dioxo-heptanoico (4,0 g) y S-metil-isotiourea sulfato; LC-MS: $t_R = 0,99$ min, $[M + H]^+ = 240,97$. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,00 (m, 3 H), 1,44 (m, 3 H), 1,82 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 4,47 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H).

Éster etílico de ácido 2-metanosulfonil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (107 mg) de forma análoga al éster etílico de ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 2-metilsulfanil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,85$ min, $[M + H]^+ = 272,96$.

Ácido 2-metanosulfonil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (371 mg) de forma análoga al ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 2-metilsulfanil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,65$ min, $[M + H]^+ = 244,95$.

Éster etílico de ácido 6-isobutil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico.

15 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (2,31 g) de forma análoga al éster etílico de ácido 6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 6-metil-2,4-dioxo-heptanoico (3,5 g) y S-metil-isotiourea sulfato; LC-MS: $t_R = 1,03$ min, $[M + H]^+ = 254,98$, 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,44 (s, 1 H).

Éster etílico de ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico.

20 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (107 mg) de forma análoga al éster etílico de ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 6-isobutil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,91$ min, $[M + H]^+ = 286,97$.

Ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color *beige* (610 mg) de forma análoga al ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de éster etílico de ácido 6-isobutil-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M + H]^+ = 258,93$.

Ácido 6-etil-2-etilamino-pirimidina-4-carboxílico.

30 A una solución de ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico (325 mg, 1,41 mmol) en THF (5 ml) se agrega etilamina al 70% en agua (2,0 ml). La mezcla se agita a 70°C durante la noche; a continuación, se evapora hasta sequedad y se purifica por medio de la TLC prep. (DCM/ NH_3 , 7 N, en MeOH, 4/1), de modo de obtener ácido 6-etil-2-etilamino-pirimidina-4-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (200 mg); LC-MS: $t_R = 0,58$ min, $[M + H]^+ = 194,07$. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1,34 (m, 6 H), 2,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,64 (m, 2H), 7,26 (s, 1 H), 11,0 (s a, 1H).

Ácido 2-metilamino-6-propil-pirimidina-4-carboxílico.

40 Una solución de metilamina ac. al 40% (5 ml) y ácido 2-metanosulfonil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico (150 mg, 0,614 mmol) se calienta hasta 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se evapora, y el compuesto bruto se disuelve en solución de NaOH, 3 N (10 ml). La solución acuosa se lava con EtOAc (5 ml), luego se ajusta a pH 3 con HCl ac. al 25%, y finalmente, se extrae con DCM (3 x 15 ml). Los extractos de DCM combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan, para obtener ácido 2-metilamino-6-propil-pirimidina-4-carboxílico en forma de un polvo de color *beige* (128 mg); LC-MS: $t_R = 0,56$ min, $[M + H]^+ = 196,00$.

Ácido 6-isobutil-2-metilamino-pirimidina-4-carboxílico.

45 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color *beige* (84 mg) de forma análoga al ácido 2-metilamino-6-propil-pirimidina-4-carboxílico, iniciando a partir de ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,63$ min, $[M + H]^+ = 209,99$.

Ácido 2-dimetilamino-6-isobutil-pirimidina-4-carboxílico.

50 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color *beige* (132 mg) de forma análoga al ácido 2-metilamino-6-propil-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico y dimetilamina ac. al 40%; LC-MS: $t_R = 0,78$ min, $[M + H]^+ = 224,03$.

Ácido 6-isobutil-2-isopropilamino-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color *beige* (103 mg) de forma análoga al ácido 2-metilamino-6-propil-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico e isopropilamina; LC-MS: $t_R = 0,77$ min, $[M + H]^+ = 238,04$.

5 **Ácido 2-etoxi-6-etil-pirimidina-4-carboxílico.**

A una solución de éster etílico de ácido 6-etil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) en etanol (4 ml), se agrega etilato de sodio (134 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agita un período de tiempo de 2 h, se evapora el etanol, y el residuo se disuelve en EtOAc (25 ml). La solución orgánica se lava con KHSO_4 ac., 1 M, luego con salmuera; se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para obtener ácido 2-etoxi-6-etil-pirimidina-4-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (35 mg); LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M + H]^+ = 197,07$.

Ácido 2-metoxi-6-propil-pirimidina-4-carboxílico.

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color *beige* (84 mg) de forma análoga al ácido 2-etoxi-6-etil-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de éster etílico de ácido 2-metanosulfonil-6-propil-pirimidina-4-carboxílico, KOtBu y metanol; LC-MS: $t_R = 0,71$ min, $[M + H]^+ = 196,96$.

15 **Ácido 6-isobutil-2-metoxi-pirimidina-4-carboxílico.**

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (82 mg) de forma análoga al ácido 2-etoxi-6-etil-pirimidina-4-carboxílico iniciando a partir de éster etílico de ácido 6-isobutil-2-metanosulfonil-pirimidina-4-carboxílico, KOtBu y metanol; LC-MS: $t_R = 0,77$ min, $[M + H]^+ = 210,96$.

3-Etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído.

20 Se prepara 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído a partir de 2-etil-6-metil-fenol comercial, siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso: *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur: *Tetrahedron* **55** (1999) 13265-13268; E. Meier, A. C. Joussef, H. Gallardo: *Synthesis* **2003**, 899-905); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,30 (s a, 1 H), 7,58-7,53 (m, 2 H), 9,83 (s, 1 H).

25 **4-Benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído.**

Se agrega carbonato de potasio (4,38 g, 32 mmol) a una solución agitada de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (2,6 g, 16 mmol) en acetona (70 ml). Luego se agrega por goteo bromuro de bencilo (2,07 ml, 17 mmol), y la mezcla de reacción se calienta hasta 60°C durante 3 h. La suspensión se filtra, el filtrado se evapora, y el producto bruto se purifica por medio de la CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EA, 9:1, de manera de obtener 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (3,66 g) en forma de un aceite incoloro; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

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

35 Se disuelve 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (1,4 g, 5,5 mmol) en acetona (20 ml), y se agrega lentamente a una solución fría de KMnO_4 (1,74 g, 11 mmol) en acetona ac. al 20% (25 ml). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 3 h, y luego se evapora la acetona. La fase acuosa remanente se acidifica con ácido cítrico al 10% (60 ml) y se extrae con DCM (80 ml, 60 ml, 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El producto bruto se purifica por medio de la CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EA (5:1 a 2:1) para obtener ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,16 g) en forma de un sólido blanquecino; LC-MS: $t_R = 0,56$ min*; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,53-7,36 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,0 (s a, 1H).

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

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

45 **(S)-4-(3-Amino-2-hidroxipropoxi)-3-etil-5-metilbenzonitrilo.**

50 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmol) en THF (80 ml), se agregan PPh_3 (9,06 g, 34,5 mmol) y (R)-glicidol (2,29 ml, 34,5 mmol). La mezcla se enfría hasta 0°C , antes de agregar DEAD en tolueno (15,8 ml, 34,5 mmol). Se agita la mezcla durante 18 horas, mientras se entibia hasta t. a. El solvente se evapora, y el producto bruto se purifica por medio de la CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EA, 7:3, para lograr 3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-benzonitrilo (5,85 g) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M + 42]^+ = 259,08$.

b) El epóxido anterior se disuelve en NH_3 , 7 N, en metanol (250 ml), y la solución se agita a 65°C durante 18 h. El solvente se evapora, para obtener (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzoni-trilo bruto (6,23 g) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,66$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 235,11$.

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

5 a) A una solución de (S)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metilbenzoni-trilo (6,23 g, 26,59 mmol), se agregan ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmol), HOBt (4,31 g, 31,9 mmol) y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmol). La mezcla se agita a t. a. un lapso de 18 horas, antes de diluir con NaHCO_3 ac. sat. y de extraer dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de la CC con DCM que contiene 8% de metanol, para obtener (S)-N-[3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida (7,03 g) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 293,10$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,48-3,56 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, br, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

10 b) El nitrilo anterior se convierte en la N-hidroxi-benzamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo: E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo: *Synthesis* **2003**, 899-905); LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 326,13$; $^1\text{H RMN}$ (D_6 -DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s a, 1 H), 5,58 (s a, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (s a, 1H).

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

20 El compuesto del título se prepara por medio de la O-alkilación de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoni-trilo comercial con D,L-alfa-beta-isopropilideno glicerol, en condiciones de Mitsunobu en presencia de PPh_3 y DEAD en THF. El nitrilo luego se transforma en la hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo: E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo: *Synhtesis* **2003**, 899-905); LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 295,06$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,32 (s, 3 H), 1,36 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 7,54 (s, 2H).

4-Bromo-2-etil-6-metil-anilina.

25 El compuesto del título se prepara a partir de 2-etil-6-metil-anilina comercial, siguiendo procedimientos de la bibliografía (R. A. Benkeser, R. A. Hickner, D. I. Hoke, O. H. Thomas: *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 5289-5293); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,51 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,61 (s a, 2 H), 7,09 (s, 2 H).

4-Amino-3-etil-5-metil-benzoni-trilo.

30 El compuesto del título se prepara a partir de 4-bromo-2-etil-6-metil-anilina, siguiendo procedimientos de la bibliografía (J. Zanon, A. Klapars, S. Buchwald: *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003) 2890-2891); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,10 (s a, 2H), 7,25 (s a, 2 H).

4-Bromo-3-etil-5-metil-benzoni-trilo.

35 El compuesto del título se prepara a partir de 4-amino-3-etil-5-metil-benzoni-trilo y bromuro de cobre (II) siguiendo procedimientos de la bibliografía (M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria Jr.: *J. Org. Chem.*, **42** (1977): 2426-2429); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,83 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,37 (s, 1H).

Éster etílico de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico.

40 El compuesto del título se prepara a partir de 4-bromo-3-etil-5-metil-benzoni-trilo y acroleína dietil acetal comercial, siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, R. Bernini: *Synlett*. **8** (2003) 1133-1136); LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,2 (m, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,44 (m, 2 H), 2,70 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 4,18 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H).

Éster etílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico.

45 El éster etílico del ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico se transforma en la correspondiente hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía, usando trietilamina como base (por ejemplo: E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo: *Synthesis* **2003**, 899-905); LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 279,52$; $^1\text{H RMN}$ (D_6 -DMSO): δ 1,19 (m, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 2,41 (m, 2 H), 2,62 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,88 (m, 2H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 5,68 (s a, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

4-Hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzoni-trilo.

50 El compuesto del título se prepara a partir de 2-hidroxi-3-metoxi-tolueno comercial de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoni-trilo); LC-MS: $t_R = 0,84$ min, $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 2,27 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 6,97 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H),

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

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-6-metil-fenol comercial de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); LC-MS: $t_R = 0,85$ min, 1H RMN ($CDCl_3$): δ 2,33 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

5 **4-Hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo.**

El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído comercial de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo); LC-MS: $t_R = 0,74$ min, 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 3,84 (s, 3 H), 6,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 10,6 (s, 1 H).

4-Hidroxi-2-metil-benzonitrilo.

- 10 Una solución de 4-metoxi-2-metilbenzonitrilo (5,0 g, 33,97 mmol) en DCM (150 ml) se enfría hasta 0°C, antes de la adición, por goteo, de una solución de BBr_3 , 1 M, en DCM (136 ml, 136 mmol). La mezcla de reacción se deja alcanzar t. a., y luego se continúa la agitación a 45°C durante 5 días. Entonces se agrega agua helada (500 ml), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora, antes de agregar $NaHCO_3$ acuoso sat. (250 ml). La mezcla se extrae con DCM (200 ml, luego, 4 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (4,7 g); LC-MS: $t_R = 0,76$ min, 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 2,38 (s, 3 H), 6,73 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

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

- 20 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (1,36 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y (S)-glicidol; LC-MS: $t_R = 0,51$ min, $[M + H]^+ = 326,00$.

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

- 25 El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color blanco (0,90 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 4-hidroxi-3,5-metil-benzonitrilo y (R)-glicidol; LC-MS: $t_R = 0,47$ min, $[M + H]^+ = 311,98$.

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

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (0,60 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 4-hidroxi-3,5-metil-benzonitrilo y (S)-glicidol; LC-MS: $t_R = 0,47$ min, $[M + H]^+ = 311,99$.

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

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color rojizo (1,3 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo; LC-MS: $t_R = 0,49$ min, $[M + H]^+ = 327,98$.

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

- 35 El compuesto del título se obtiene en forma de una cera de color *beige* (1,1 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo; LC-MS: $t_R = 0,48$ min, $[M + H]^+ = 331,94$.

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

- 40 El compuesto del título se obtiene en forma de una cera de color *beige* (0,52 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo; LC-MS: $t_R = 0,45$ min, $[M + H]^+ = 313,91$.

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

- 45 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color *beige* (1,0 g) de forma análoga a la N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, iniciando a partir de 4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo; LC-MS: $t_R = 0,35$ min, $[M + H]^+ = 297,99$.

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

El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color blanco (0,81 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, usando L-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,66$ min, $[M + H]^+ = 295,00$.

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

- 5 El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma de color amarillo (0,34 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, usando D-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,67$ min, $[M + H]^+ = 295,01$.

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

- 10 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color *beige* (0,86 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, iniciando a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,67$ min, $[M + H]^+ = 308,99$.

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

- 15 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color amarillo (0,77 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, iniciando a partir de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo y D-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,68$ min, $[M + H]^+ = 308,99$.

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

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

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

El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color *beige* (1,16 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, iniciando a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,65$ min, $[M + H]^+ = 311,0$.

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

- 25 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color *beige* (2,46 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, iniciando a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,62$ min, $[M + H]^+ = 296,97$.

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

- 30 El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite de color *beige* (0,65 g) de forma análoga a la rac-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, iniciando a partir de 4-hidroxi-2-metil-benzonitrilo y L-alfa-beta-isopropilideno glicerol; LC-MS: $t_R = 0,62$ min, $[M + H]^+ = 281,0$.

4-Benciloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina.

- 35 a) Se disuelve 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo (6,0 g, 37 mmol) en acetonitrilo (80 ml), y se agregan K_2CO_3 (10,1 g, 73 mmol) y bromuro de bencilo (6,56 g, 38 mmol). La suspensión resultante se agita a 60°C durante 18 h, luego se agrega agua (100 ml), y se recoge la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con EtOAc (100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se seca con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, se evaporan y se purifican por medio de la CC (eluyendo con heptano/EtOAc, 9:1) para obtener 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (7,02 g); LC-MS: $t_R = 1,11$ min, $[M + H]^+ = 293,16$.

- 40 b) A una solución del intermedio benzonitrilo anterior (540 mg, 2,15 mmol) en MeOH (120 ml), se agregan clorhidrato de hidroxilamina (448 mg, 6,45 mmol) y $NaHCO_3$ (632 mg, 7,52 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 18 horas, y luego se enfría nuevamente hasta t. a., antes de la filtración. El filtrado se evapora y se disuelve en DCM, se lava con agua y luego con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para obtener el compuesto del título (420 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,79$ min, $[M + H]^+ = 285,14$.

- 45 **Hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico.**

A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (8,3 g, 30,7 mmol) en DCM (300 ml) se agrega DIPEA (10,7 ml), y la mezcla se enfría hasta 0°C, antes de agregar PyBOP (14,5 g, 33,8 mmol). Luego de 10 min, se agrega una solución de hidrazina, 1 M, en THF (100 ml), por goteo, y la mezcla se entibia lentamente hasta t. a. durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lava con $NaHCO_3$ ac. sat., y luego con salmuera. Se

recoge la fase orgánica, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para obtener el compuesto del título (24 g, 40% de pureza) en forma de una cera de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 285,10$.

N-Hidroxi-4-vinil-benzamidina.

- 5 Se transforma 4-cianoestireno en la correspondiente hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía, usando clorhidrato de hidroxilamina y NaHCO_3 como base (por ejemplo: E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo: *Synthesis* **2003**, 899–905); LC-MS: $t_R = 0,55$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 163,04$; ^1H RMN (D_4 -metanol): δ 4,86 (s a, 3H), 5,30 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,85 (d, $J = 17,6$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 17,6, 10,8$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H).

4-Alil-N-hidroxi-benzamidina.

- 10 El compuesto del título se obtiene de forma análoga a la N-hidroxi-4-vinil-benzamidina, iniciando a partir de 3-(4-cianofenil)-1-propeno; LC-MS: $t_R = 0,59$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 177,03$.

N-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-benzamidina.

El compuesto del título se obtiene de forma análoga a la N-hidroxi-4-vinil-benzamidina, iniciando a partir de 4-(2-hidroxi-etil)-benzonitrilo; LC-MS: $t_R = 0,51$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 181,27$.

- 15 **Éster metílico de ácido [4-(N-hidroxicarbamidiloil)-fenil]-acético.**

El compuesto del título se obtiene de forma análoga a la N-hidroxi-4-vinil-benzamidina, iniciando a partir de metil-4-(cianofenil)acetato; LC-MS: $t_R = 0,59$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 209,07$.

2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol.

- 20 El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento proporcionado en la referencia de B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Crealin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattano, M. L. Zighetti, A. Chen, S. A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson: *J. Med. Chem.* **45** (2002), 5694–5709.

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

- 25 El compuesto del título se prepara de forma análoga a 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, por medio de la O-alkilación de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzonitrilo con 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol, en condiciones de Mitsunobu; LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 323,03$.

N-Hidroxi-2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxamidina.

- 30 a) A una solución de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,27 g, 6,53 mmol) en etanol (20 ml), se agrega H_2SO_4 concentrado (4 ml). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 horas, y luego se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con NaHCO_3 ac. sat. y agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El compuesto bruto se purifica mediante la CC en gel de sílice (eluyendo con Heptano/EtOAc, 4:1), de manera de obtener éster etílico de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo (1,46 g); LC-MS: $t_R = 0,97$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 224,49$.

- 35 b) Una solución de éster etílico de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,46 g, 6,54 mmol) en NH_3 , 3 M, en MeOH (50 ml) se agita a 60°C durante 1 día. Se evaporan los compuestos volátiles para obtener la amida de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico bruta, en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,24 g); LC-MS: $t_R = 0,59$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 195,0$.

- 40 c) A una suspensión de amida de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,24 g, 6,4 mmol) en DCM (20 ml), se agrega piridina (2,53 ml, 25,6 mmol), seguida de TFFA (2,7 ml, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, y luego se apaga con agua. Se extrae la mezcla con DCM. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. La purificación por medio de la CC en gel de sílice (eluyendo con Heptano/EtOAc, 4:1) logra el 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (2,81 g); LC-MS: $t_R = 0,89$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 177,04$.

- 45 d) Se agrega 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carbonitrilo (2,8 g, 16,0 mmol) a una suspensión de NaHCO_3 (4,71 g, 56,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,34 g, 48,1 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 1 día, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en DCM, se lava con agua y luego con salmuera y se seca, para obtener N-hidroxi-2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxamidina en forma de un aceite de color amarillo (1,38 g); LC-MS: $t_R = 0,55$; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 209,96$.

2-Etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 1).

5 a) A una solución de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (200 mg, 1,02 mmol) y DIPEA (0,43 ml) en DMF (100 ml) se agrega TBTU (395 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 min, antes de agregar hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico. La agitación continúa durante un período de tiempo de 1 h, y luego la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para obtener un aceite de color marrón. El aceite se disuelve en THF (5,0 ml), y se agrega reactivo de Burgess (155 mg, 0,65 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 110°C durante 15 minutos en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se evapora y se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con Heptano/EA, 9:1), para lograr {4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-pirimidin-2-il}-isopropil-amina en forma de un aceite de color amarillo (125 mg, 56%); LC-MS: t_R = 1,16; [M + H]⁺ = 444,08.

15 b) El derivado benciloxi anterior (360 mg, 0,813 mmol) se disuelve en EtOAc (3,0 ml), y se agrega una solución de 33% de HBr en AcOH (1 ml). Se agita la mezcla de reacción a t. a. durante 18 horas, y luego se diluye con EtOAc y se neutraliza con NaHCO₃ ac. sat. Se recoge la fase orgánica y se lava nuevamente con NaHCO₃ ac. sat., se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para obtener un residuo, que se purifica por medio de la HPLC prep., de manera de obtener el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color *beige*; LC-MS: t_R = 1,00; [M + H]⁺ = 354,42.

2-Etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 2).

20 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol, iniciando a partir de ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,05 min, [M + H]⁺ = 368,24.

2-Etil-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 3).

El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol, iniciando a partir de ácido 2-isopropoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,03 min, [M + H]⁺ = 355,05.

25 **2-Etil-4-[5-(2-isobutoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 4).**

El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol, iniciando a partir de ácido 2-isobutoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,08 min, [M + H]⁺ = 369,08.

2-Etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 5).

30 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 1), usando el reactivo de Lawesson (1,3 eq.) en lugar del reactivo de Burgess para el ciclado en condiciones de microondas (30 min, 110°C); LC-MS: t_R = 1,03 min, [M + H]⁺ = 370,31.

2-Etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 6).

35 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 5), iniciando a partir de ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,06 min, [M + H]⁺ = 383,85.

2-Etil-4-[5-(2-isobutoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 7).

40 El compuesto del título se obtiene de forma análoga al 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-fenol (Intermedio 5), iniciando a partir de ácido 2-isobutoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,14 min, [M + H]⁺ = 385,00.

Isopropil-{4-metil-6-[3-(4-vinil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirimidin-2-il}-amina (Intermedio 8).

45 A una suspensión de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,9 g, 11,8 mmol) en DMF (25 ml) se agrega HOBt (1,8 g, 13,4 mmol), y luego, EDC (2,6 g, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 40 min hasta que se obtiene una solución transparente, y se agrega una solución de N-hidroxi-4-vinil-benzamida (2,09 g, 10,7 mmol) en DMF (20 ml). Después de 2 horas, se agrega EtOAc (320 ml) a la mezcla de reacción, y luego se lava la solución con NaHCO₃ ac. sat. (3 x 100 ml), con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para lograr un aceite de color rojo. El aceite se disuelve en dioxano (50 ml), y la solución se calienta hasta 95°C durante 2 h. Se evapora la mezcla de reacción, y la purificación por medio de la CC en gel de sílice logra el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,79 g); LC-MS: t_R = 1,12; [M + H]⁺ = 321,95.

50 **{4-[3-(4-Alil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il}-isopropil-amina (Intermedio 9).**

El compuesto del título se obtiene de forma análoga a la isopropil-[4-metil-6-[3-(4-vinil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirimidin-2-il]-amina, iniciando a partir de 4-alil-N-hidroxi-benzamidina; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M + H]^+ = 336,04$.

5 **Clorhidrato de ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico** (Intermedio 10).

10 a) Se acopla ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (500 mg, 2,56 mmol) disuelto en DMF (10 ml), a éster etílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamimidóil)-6-metil-fenil]-propiónico (786 mg, 2,79 mmol) en condiciones convencionales, usando EDC (1,5 eq.), HOBt (1,5 eq.) y DIPEA (2,0 eq.), para obtener el intermedio éster de hidroxiamidina. Este material se disuelve en dioxano (20 ml), y la solución resultante se agita a 85°C durante 18 h. Se elimina el solvente al vacío, y el producto bruto se purifica mediante la CC sobre gel de sílice, para obtener el éster etílico de ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico deseado (0,87 g).

15 b) El éster etílico anterior se hidroliza con HCl ac., 6 N (69 ml) de modo de obtener clorhidrato de ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico en forma de un polvo de color amarillo (825 mg); LC-MS: $t_R = 1,05$ min; $[M + H]^+ = 410,02$.

4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (Intermedio 11).

20 a) A una solución de ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (5,56 g, 27,0 mmol) y 4-benciloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (7,69 g, 27 mmol) en DMF (80 ml), se agregan EDC (6,74 g, 35,2 mmol) y HOBt (4,75 g, 35,2 mmol) a 0°C. Se continúa la agitación a t. a. durante 2 horas, y la mezcla de reacción luego se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ ac. sat. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para obtener un aceite de color marrón. El aceite se disuelve en dioxano (30 ml), y se calienta la solución hasta 85°C durante 18 h. Se evapora la mezcla de reacción y se purifica por medio de la CC (eluyendo con Heptano/EA, 9:1) para lograr 4-[3-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il]-dietil-amina en forma de un aceite de color amarillo (4,3 g, 35%); LC-MS: $t_R = 1,35$; $[M + H]^+ = 458,48$.

30 b) El derivado benciloxi anterior (4,3 g, 9,4 mmol) se disuelve en THF (300 ml), y se agrega Pd/C (600 mg), seguido de AcOH (5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora en atmósfera de H₂, luego se filtra y se evapora. El residuo se purifica por medio de la CC (eluyendo con Heptano/EtOAc, 9:1) para obtener el compuesto del título (2,61 g) en forma de un sólido cristalino de color amarillo; LC-MS: $t_R = 1,17$; $[M + H]^+ = 368,10$, ¹H RMN (D₆-DMSO) δ 1,19 (m, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,68 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,67 (q, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 8,96 (s a, 1H).

(S)-Dietil-[4-[3-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il]-amina (Intermedio 12).

35 A una solución de 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (700 mg, 1,90 mmol) en isopropanol (12 ml), se agregan NaOH ac., 3 M (4 ml) y *R*-epiclorhidrina (1,49 ml, 19,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 15 horas, luego se diluye con EtOAc y se lava con NaOH ac., 1 M, y luego con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora y se purifica por medio de la CC (eluyendo con Heptano/EtOAc, 4:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (882 mg); LC-MS: $t_R = 1,23$; $[M + H]^+ = 424,04$, ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,79 (m, 3 H), 2,94 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 3,83 (dd, $J = 11,0, 5,8$ Hz, 1 H), 4,13 (dd, $J = 11,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H).

2-[4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-etanol (Intermedio 13).

45 A una suspensión de ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,31 g, 6,28 mmol) en DMF (20 ml) se agrega DIPEA (3,23 ml, 18,8 mmol), seguida de TBTU (2,62 g, 8,17 mmol). La mezcla se agita a t. a. durante 10 min, antes de agregar N-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-benzamidina (1,24 g, 6,91 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y la solución se lava con NaHCO₃ ac. sat. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran de modo de obtener el intermedio éster de hidroxiamidina bruto (3,56 g). Este material se disuelve en dioxano (50 ml), y la solución resultante se agita a 85°C durante 16 h. Se evapora el solvente, y el producto bruto se purifica por medio de la CC (eluyendo con EtOAc/Heptano, 1:4) para obtener 2-[4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-etanol en forma de un sólido de color amarillo (1,30 g); LC-MS: $t_R = 1,07$ min; $[M + H]^+ = 354,07$, ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,45 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,75 (q, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 3,95 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H).

(4-[3-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il)-dietil-amina (Intermedio 14).

55 a) A una solución de 2-[4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil]-etanol (1,2 g, 3,40 mmol) en DCM (20 ml) se agrega DIPEA (5,09 mmol), seguida de cloruro de metanosulfonilo (466 mg, 4,07 mmol).

La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, luego se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO₃ ac. sat. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para obtener el intermedio mesilato en forma de un sólido de color marrón claro (1,46 g); LC-MS: t_R = 1,13 min; [M + H]⁺ = 432,00.

5 b) El intermedio mesilato (1,46 g, 3,40 mmol) se disuelve en DMF (10 ml), y se agrega NaN₃ (1,13 g, 16,97 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 24 horas y luego se diluye con EtOAc y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para obtener el intermedio de azida en forma de un aceite de color amarillo (1,45 g); LC-MS: t_R = 1,20 min; [M + H]⁺ = 379,07.

10 c) Se agrega trifenilfosfina (1,33 g, 5,09 mmol) a una solución del derivado azida (1,28 g) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 4 días, luego se evapora, y el residuo se purifica por medio de la HPLC prep., de modo de obtener (4-{3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidin-2-il)-dietil-amina en forma de un aceite de color amarillo (435 mg); LC-MS: t_R = 0,80 min; [M + H]⁺ = 353,1, ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,07 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,75 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 7,22 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

15 **Ácido {4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético** (Intermedio 15).

El compuesto del título se obtiene de forma análoga al clorhidrato de ácido 3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico (Intermedio 10), iniciando a partir de ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y éster etílico de ácido [4-(N-hidroxicarbamidóil)-fenil]-acético; LC-MS: t_R = 1,05 min, [M + H]⁺ = 368,04.

20 **Ejemplo 1.**

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

25 A una solución de ácido 2-etilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (40 mg, 0,221 mmol) en DMF (3,0 ml), se agregan HOBt (36 mg, 0,266 mmol) y EDC·HCl (47 mg, 0,243 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, antes de agregar (S)-N-(3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamidóil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (72 mg, 0,221 mmol). Se agita la mezcla a t. a. durante 1 hora, antes de diluir con acetato de etilo, de lavar con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, de secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el intermedio éster de hidroxiamidina. Este material se disuelve en dioxano (3 ml), y la solución resultante se agita a 85°C durante 16 h. Se evapora el solvente, y el producto bruto se purifica por medio de la HPLC prep. (X-Bridge) para obtener N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (31 mg) en forma de un sólido cristalino de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,88 min; [M + H]⁺ = 471,30, ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,34-3,50 (m, 3 H), 3,75 (m, 2 H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,96 (m, 1H), 5,31 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,69 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 2 H).

35 **Ejemplo 2.**

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

40 Se prepara N-((S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 0,96 min; [M + H]⁺ = 499,25, ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,91 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,15-3,28 (m, 3 H), 3,43 (m, 1 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,84 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,78 (s, 2 H).

45 **Ejemplo 3.**

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

50 Se prepara N((S)-3-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: t_R = 1,03 min; [M + H]⁺ = 499,23, ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,67 (q, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,76 (m, 2 H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,31 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,55 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,69 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,78 (s, 2 H).

Ejemplo 4.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-etilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,86 min; [M + H]⁺ = 457,27, ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,34 (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,35-3,50 (m, 3 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,84 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,29 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,55 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,69 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,76 (s, 2 H).

Ejemplo 5.**rac-N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 6-metil-2-metilamino-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,85 min; [M + H]⁺ = 443,21.

Ejemplo 6.**rac-N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,92 min, [M + H]⁺ = 471,25.

Ejemplo 7.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,92 min, [M + H]⁺ = 471,25.

Ejemplo 8.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,96 min; [M + H]⁺ = 485,31.

Ejemplo 9.**rac-N-(3-{4-[5-(2-(Etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-(Etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-etil-metilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida; LC-MS: t_R = 0,98 min; [M + H]⁺ = 471,26.

Ejemplo 10.

rac-N-(3-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M + H]^+ = 485,30$, 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 2,34 (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,67 (q, $J = 6,8$ Hz, 4 H), 3,70-3,82 (m, 2 H), 3,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 5,29 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 5,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,69 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 2 H).

Ejemplo 11.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 6-metil-2-metilamino-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M + H]^+ = 457,31$.

Ejemplo 12.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-metoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M + H]^+ = 444,19$.

Ejemplo 13.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-etoxil-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M + H]^+ = 458,20$.

Ejemplo 14.**rac-N-(3-{4-[5-(6-Metil-2-propoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(6-Metil-2-propoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 6-metil-2-propoxi-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M + H]^+ = 472,23$.

Ejemplo 15.**rac-N-(3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.**

Se prepara rac-N-(3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a la N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, usando ácido 2-isopropoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil)-acetamida; LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M + H]^+ = 472,21$.

Ejemplo 16.

rac-3-{4-[5-(2-Etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

Procedimiento A.

5 a) Se acoplan ácido 2-etilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico y 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida, y luego se ciclan de forma análoga al Ejemplo 1, para obtener 4-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil]-[1,2,4]-oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidin-2-il}-etil-amina; LC-MS: $t_R = 1,12$ min; $[M + H]^+ = 440,21$.

10 b) El intermedio anterior se disuelve en acetonitrilo/metanol, 1:1, antes de agregar HCl, 5 N, en propanol. La mezcla se agita a t. a. durante 1 hora, luego se alcaliniza con hidróxido de amonio, se concentra y se purifica por medio de la HPLC prep. (X-Bridge) para obtener rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma de un sólido cristalino de color blanco; LC-MS: $t_R = 0,80$ min*; $[M + H]^+ = 400,06$; 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 3,50 (t, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 3,75 (dd, $J = 5,5$ y 8,8 Hz, 1 H), 3,80-3,90 (m, 2 H), 4,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,76 (s, 2 H).

15 **Procedimiento B.**

20 a) A una solución de ácido 2-cloro-6-metilpirimidina-4-carboxílico (293 mg, 1,70 mmol) en DMF (10 ml), se agregan HOBt (275 mg, 2,04 mmol) y EDC·HCl (358 mg, 1,87 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 min, antes de agregar 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamida (500 mg, 1,70 mmol). Se agita la mezcla a t. a. durante 1 hora, antes de diluirla con acetato de etilo, lavar con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, de secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar para obtener el intermedio éster de hidroxiamidina. Este material se disuelve en dioxano (3 ml), y la solución resultante se agita a 85°C durante 16 h. Se evapora el solvente, y el producto bruto se purifica por medio de la HPLC prep. (X-Bridge) de modo de lograr 2-cloro-4-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidina (93 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

25 b) A una solución del intermedio anterior 2-cloro-6-metil-pirimidina (22 mg, 0,052 mmol) en dioxano (1 ml), se agregan etilamina al 70% en agua (0,21 ml, 2,61 mmol) y NaOH ac., 2 M (0,15 ml). La mezcla se agita a 70°C durante 18 h, luego se concentra y se purifica por medio de la HPLC prep. (X-Bridge), para obtener 4-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-fenil]-[1,2,4]-oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidin-2-il}-etil-amina (16 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido; LC-MS: $t_R = 1,12$ min; $[M + H]^+ = 440,21$.

30 c) El derivado anterior isopropilidenoglicerol se hidroliza como se describe en el Procedimiento A b), para obtener rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

Ejemplo 17.

rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol.

35 Se prepara rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol, usando ácido 6-metil-2-metilamino-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,75$ min*; $[M + H]^+ = 386,15$.

Ejemplo 18.

40 **rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol.**

45 Se prepara rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol, usando ácido 6-metil-2-propilamino-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,85$ min*; $[M + H]^+ = 414,15$.

Ejemplo 19.

rac-3-{4-[5-(2-Isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

50 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol, usando ácido 2-isopropil-amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,85$ min*; $[M + H]^+ = 414,12$.

Ejemplo 20.

rac-3-{4-[5-(2-Isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

5 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-isobutilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; sólido cristalino de color blanco; LC-MS: $t_R = 0,90 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 428,25$; $^1\text{H RMN (D}_6\text{-DMSO)}$: δ 0,93 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 6 H), 1,91 (m, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 3,18 (m, 2 H), 3,50 (t, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 2 H), 3,75 (dd, $J = 5,5$ y $8,8 \text{ Hz}$, 1 H), 3,79-3,91 (m, 2 H), 4,64 (t, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1 H), 4,96 (d, $J = 5,0 \text{ Hz}$, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,65 (s a, 1 H), 7,76 (s, 2 H).

10 Ejemplo 21.

rac-3-{4-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

15 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-dimetil-amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,89 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 400,11$.

Ejemplo 22.

rac-3-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

20 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-dietil-amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 1,02 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 428,02$.

Ejemplo 23.

25 **rac-3-{4-[5-(2-Etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.**

30 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-(etil-metil)amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,96 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 414,10$.

Ejemplo 24.

rac-3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

35 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Etoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-etoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,81 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 401,07$.

Ejemplo 25.

rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol.

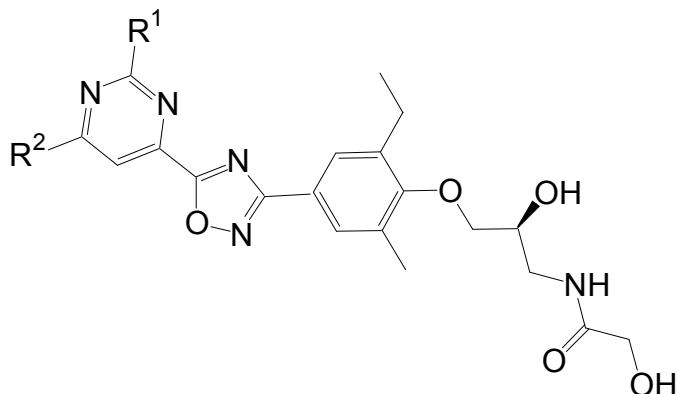
40 Se prepara rac-3-{2,6-Dimetil-4-[5-(6-metil-2-propoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 6-metil-2-propoxi-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,87 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 415,08$.

Ejemplo 26.

45 **rac-3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.**

Se prepara rac-3-{4-[5-(2-Isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol de forma análoga al rac-3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol usando ácido 2-isopropoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,86 \text{ min}^*$; $[M + H]^+ = 415,09$.

Ejemplos 27 a 43.

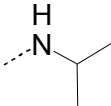

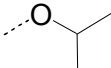
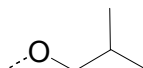


Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de N-((S)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.

5

Ej. N°:	R ¹	R ²	LC-MS		Cantidad Forma
			t _R [min]	[M + H] ⁺	
27	NHMe	Me	0,80	457,13	28 mg sólido blanco
28		Me	0,91	485,14	86 mg sólido amarillo
29		Me	1,05	513,16	47 mg sólido amarillo
30		Me	0,95	497,16	11 mg sólido blanco
31		Me	0,87	483,06	8 mg sólido blanco
32		Me	0,92	497,16	37 mg sólido amarillo
33		Et	0,93	485,28	72 mg sólido amarillo
34	NHMe	nPr	0,91	485,09	23 mg sólido blanco

(cont.)

35	NHMe	iBu	0,93	498,77	23 mg sólido amarillo
36		iBu	1,02	527,2	28 mg cera incolora
37		iBu	1,06	513,12	40 mg cera amarilla
38	OMe	Me	0,86	458,05	12 mg sólido blanco
39		Me	0,94	486,31	15 mg cera incolora
40		Me	0,99	500,33	79 mg sólido amarillo
41	OEt	Et	0,94	486,10	8 mg sólido blanco
42	OMe	nPr	0,94	486,13	8 mg cera beige
43	OMe	iBu	0,97	500,08	47 mg cera incolora

Ejemplo 28: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,31 (m, 9 H), 2,38 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,56 (m, 1 H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 4,21 (m, 3 H), 4,32 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

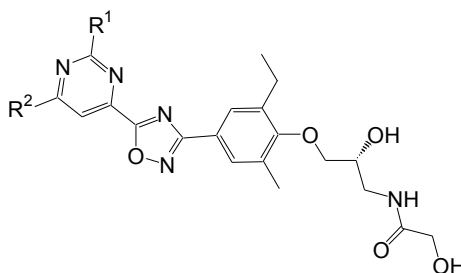
5 **Ejemplo 32:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,32 (m, 2 H), 0,57 (m, 2 H), 1,13 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,41 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 4,20 (m, 3 H), 5,60 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 36:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 1,30 (m, 9 H), 2,22 (m, 1 H), 2,38 (m, 3 H), 2,59 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,05 (s a, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 3,90 (m, 1 H), 4,20 (m, 3 H), 4,29 (m, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo 38: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,37 (m, 3 H), 2,64 (m, 3 H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,55 (dd, $J = 7,0, 5,5$ Hz, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 4,16 (m, 3 H), 4,20 (m, 3 H), 7,13 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 42:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,88 (m, 2 H), 2,39 (m, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,82 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 4,17 (m, 3 H), 4,20 (m, 3 H), 7,03 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

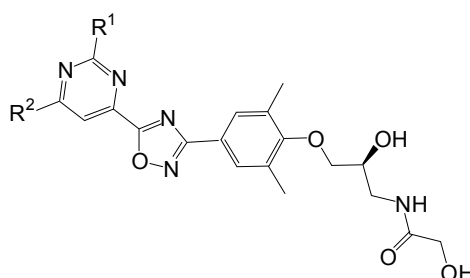
Ejemplos 44 a 45.



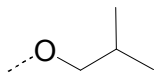
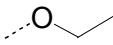
10 Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de N-((R)-3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.

Ej. N°:	R^1	R^2	LC-MS		Cantidad Forma
			t_R [min]	$[M + H]^+$	
44		Me	1,02	500,49	15 mg sólido amarillo
45		Et	0,95	486,11	7 mg sólido amarillo

Ejemplos 46 a 47.

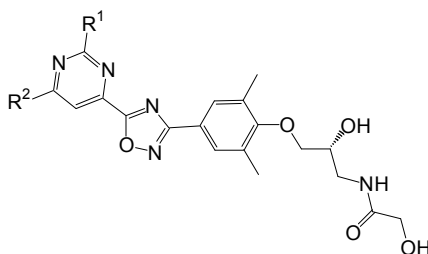


15 Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (S)-2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.

Ej. N°:	R ¹	R ²	LC-MS		Cantidad Forma
			t _R [min]	[M + H] ⁺	
46		Me	0,99	486,53	12 mg espuma amarilla
47		Et	0,92	472,11	9 mg sólido blanco

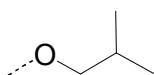
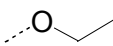
Ejemplo 46: ¹H RMN (CDCl₃): □δ 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,18 (m, 1 H), 2,33 (s, 6 H), 2,61 (s, 3 H), 3,54 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 4,17 (m, 4 H), 4,27 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 7,36 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H).

5 **Ejemplos 48 a 49.**

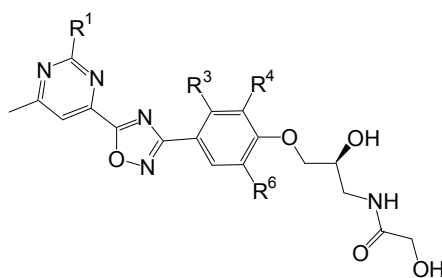


Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (R)-2-hidroxi-N-{2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoyl)-2,6-dimetil-fenoxi]-propil}-acetamida y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.

10

Ej. N°:	R ¹	R ²	LC-MS		Cantidad Forma
			t _R [min]	[M + H] ⁺	
48		Me	0,99	486,36	9 mg sólido amarillo
49		Et	0,92	472,09	4 mg sólido blanco

Ejemplos 50 a 57.



Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (S)-N-(3-[2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoyl)-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (Ej. 50 y 54), o (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoyl)-2-metoxi-6-metil-fenoxi]-propil)-acetamida (Ej. 51 y 55), o (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoyl)-3-metil-fenoxi]-propil)-acetamida (Ej. 52 y 56), o (S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-(N-hidroxicarbamimidoyl)-3-metoxi-fenoxi]-propil)-acetamida (Ej. 53 y 57) y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.

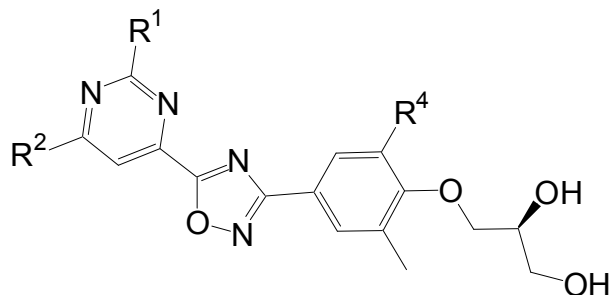
Ej. N°:	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	LC-MS		Cantidad Forma
					t _R [min]	[M + H] ⁺	
50		H	Me	Cl	0,92	490,781	188 mg sólido amarillo
51		H	OMe	Me	0,88	487,07	13 mg sólido beige
52		Me	H	H	0,86	457,02	40 mg sólido beige
53		OMe	H	H	0,80	473,06	9 mg sólido beige
54		H	Me	Cl	0,93	492,01	19 mg sólido blanco
55		H	OMe	Me	0,90	488,11	2,4 mg sólido blanco
56		Me	H	H	0,88	457,95	17 mg sólido beige
57		OMe	H	H	0,82	473,97	7 mg vidrio amarillo

10 **Ejemplo 51:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,35 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,47 (m, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,96 (m, 4 H), 4,09 (m, 2 H), 4,17 (m, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H).

Ejemplo 54: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,82 (s a, 1H), 3,57 (m, 2 H), 3,81 (ddd, J = 14,1, 6,5, 3,3 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,23 (m, 3 H), 5,48 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 56:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,47 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 2,61 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 3,53 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 4,05 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,19 (m, 3 H), 5,48 (m, 1 H), 6,87 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

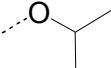
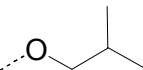
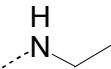
Ejemplos 58 a 73.



5 Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (*R*)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina o (*R*)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al Procedimiento A que se proporciona en el Ejemplo 16.

Ej. N°:	R ¹	R ²	R ⁴	LC-MS		Cantidad Forma
				t _R [min]	[M + H] ⁺	
58	NHMe	Me	Et	0,87	400,07	6 mg sólido blanco
59		Me	Et	0,96	428,09	30 mg sólido amarillo
60		Me	Et	1,00	442,04	23 mg aceite amarillo
61		Me	Et	1,11	456,10	24 mg aceite amarillo
62		Me	Et	1,00	440,06	23 mg sólido amarillo
63		Me	Et	0,92	425,99	16 mg cera amarilla
64		Me	Et	0,97	440,07	18 mg sólido blanco
65		Et	Et	0,96	428,09	63 mg sólido amarillo

(cont)

66	NHMe	iBu	Et	0,98	442,02	11 mg sólido amarillo
67	NHMe	nPr	Et	0,96	428,11	12 mg sólido amarillo
68	OMe	Me	Et	0,91	401,02	5 mg sólido <i>beige</i>
69		Me	Et	0,98	429,05	15 mg sólido blanco
70		Me	Et	1,03	442,87	61 mg sólido amarillo
71	OMe	nPr	Et	0,99	429,08	18 mg cera <i>beige</i>
72	OMe	iBu	Et	1,02	442,91	14 mg sólido blanco
73		Et	Me	0,93	428,01	4 mg sólido amarillo

Ejemplo 60: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,07 (m, 1H), 2,37 (s, 3 H), 2,73 (m, 5 H), 3,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,82 (m, 1 H), 3,89 (m, 3 H), 4,16 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 65:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,24–1,37 (m, 9 H), 2,37 (s, 3 H), 2,74 (m, 5 H), 3,20 (s a, 1H), 3,57 (quint, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 3,91 (m, 3 H), 4,17 (m, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

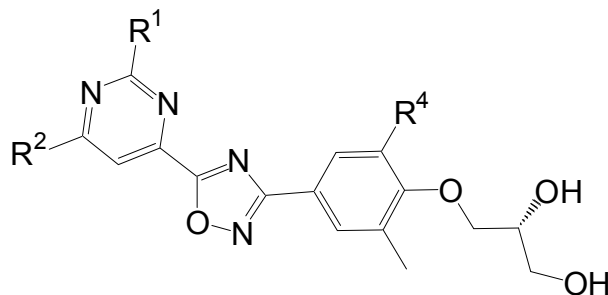
Ejemplo 69: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 2,18 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,76 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,81 (s a, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,94 (m, 3 H), 4,17 (m, 1 H), 5,49 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 71:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,88 (h, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,74 (s a, 1 H), 2,77 (q, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,17 (s, 4 H), 7,74 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

Ejemplo 74.

rac-3-{4-[5-(2-Metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol.

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 16 (Procedimiento A), iniciando a partir de ácido 2-metoxi-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M + H]^+ = 387,11$.

5 **Ejemplos 75 a 76.**

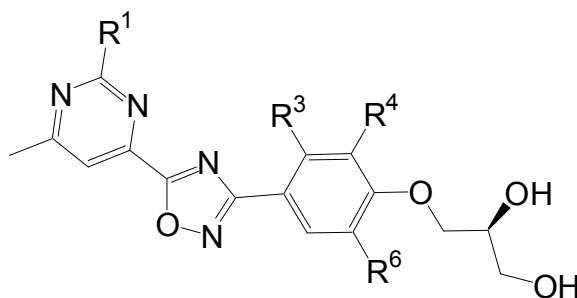
Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (S)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina o (S)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina y ácido 6-etil-2-etilamino-pirimidina-4-carboxílico, de forma análoga al Procedimiento A proporcionado en el Ejemplo 16.

10

Ej. Nº:	R ¹	R ²	R ⁴	LC-MS		Cantidad Forma
				t _R [min]	[M + H] ⁺	
75		Et	Et	0,96	428,09	11 mg sólido amarillo
76		Et	Me	0,93	414,07	15 mg sólido amarillo

Ejemplo 75: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25–1,37 (m, 9 H), 2,39 (s, 3 H), 2,61 (s, 1 H), 2,75 (m, 4 H), 2,89 (s a, 1 H), 3,58 (quint, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 4,17 (m, 1 H), 5,42 (s a, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

15

Ejemplos 77 a 84.

Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir de (R)-3-cloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (Ej. 77 y 81), o (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-3-metoxi-5-metil-benzamidina (Ej. 78 y 82), o (R)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina

20

(Ej. 79 y 83), o (*R*)-4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-*N*-hidroxi-2-metil-benzamidina (Ej. 80 y 84), y el ácido pirimidina-4-carboxílico apropiado, de forma análoga al Procedimiento A proporcionado en el Ejemplo 16.

Ej. N°:	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	LC-MS		Cantidad Forma
					t _R [min]	[M + H] ⁺	
77		H	Me	Cl	0,96	433,94	12 mg sólido amarillo
78		H	OMe	Me	0,92	430,05	16 mg sólido blanco
79		Me	H	H	0,90	400,06	8 mg sólido <i>beige</i>
80		OMe	H	H	0,83	415,99	16 mg cera incolora
81		H	Me	Cl	0,97	434,91	7,5 mg sólido blanco
82		H	OMe	Me	0,94	430,98	14 mg sólido blanco
83		Me	H	H	0,92	401,04	15 mg sólido <i>beige</i>
84		OMe	H	H	0,85	417,00	15 mg sólido amarillo

5 **Ejemplo 78:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 2,29 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,41 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 3,99 (m, 3 H), 4,06 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 83:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H), 2,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 4,16 (m, 3 H), 5,48 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 85.

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

15 a) A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (893 mg, 3,30 mmol) en DMF (20 ml), se agrega DIPEA (1,70 ml, 9,9 mmol), seguida de TBTU (1,27 g, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se agita un período de 15 min, antes de agregar *N*-hidroxi-2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxamida (691 mg, 3,30 mmol). Luego de 3 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y la solución orgánica se lava con NaHCO₃ ac. sat., se

seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para lograr el intermedio éster de hidroxiamidina. Este material se disuelve en dioxano (10 ml), y la solución resultante se agita a 95°C durante 7 días. Se elimina el solvente al vacío, y el compuesto bruto se purifica por medio de la CC en gel de sílice, para obtener la {4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-pirimidin-2-il}-isopropil-amina deseada (322 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 1,19$ min; $[M + H]^+ = 444,09$.

b) El derivado benciloxi anterior (321 mg, 0,72 mmol) se disuelve en EtOAc (3 ml), y se agrega una solución de 33% de HBr en ácido acético (1 ml). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 18 horas, luego se diluye con EtOAc y se neutraliza con NaHCO_3 ac. sat. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora, para obtener 2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol (278 mg) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: $t_R = 0,99$; $[M + H]^+ = 354,05$.

c) Se hace reaccionar 2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenol con R-epiclorhidrina, de forma análoga al Intermedio 1, de manera de obtener (S)-{4-[5-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-pirimidin-2-il}-iso-propil-amina en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: $t_R = 1,10$ min; $[M + H]^+ = 410,55$.

d) Una solución de (S)-{4-[5-(3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-pirimidin-2-il}-iso-propil-amina (48 mg, 0,12 mmol) en NH_3 , 7 M, en MeOH (5 ml) se agita a 65°C durante 24 h. Se eliminan los compuestos volátiles al vacío, para obtener el 1-amino-3-{2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol bruto en forma de un aceite de color amarillo (43 mg); LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M + H]^+ = 426,80$.

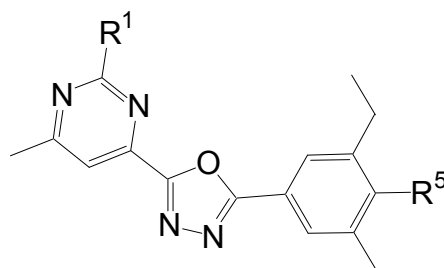
e) A una solución de 1-amino-3-{2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol bruto (43 mg, 97 μmol) en DMF, se agregan ácido glicólico (11 mg, 146 μmol), HOBT (20 mg, 146 μmol) y clorhidrato de EDC (28 mg, 146 μmol). La mezcla se agita a t. a. durante 18 horas, y luego se diluye con NaHCO_3 ac. sat. y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica por medio de placas de TLC prep. con DCM que contiene 10% de NH_3 , 7 M, en MeOH, para obtener (S)-N-(3-{2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (21 mg) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M + H]^+ = 485,14$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,29 (m, 9 H), 2,35 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,87 (m, 3 H), 4,20 (m, 3 H), 4,31 (m, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H).

30 Ejemplo 86.

(S)-N-[3-(2-Etil-4-[3-[2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida.

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 85, usando ácido 2-N-isobutil-N-metil-amino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico; LC-MS: $t_R = 1,0$ min; $[M + 1]^+ = 513,16$.

35 Ejemplos 87 a 94.



Los Ejemplos 87, 88, 89 y 90 se preparan a partir de los Intermedios 1, 2, 3 y 4, respectivamente, siguiendo los procedimientos que se describen para el Ejemplo 85 (párrafos c) a e)).

Los Ejemplos 91, 92, 93 y 94 se preparan a partir de los Intermedios 1, 2, 3 y 4, respectivamente, como se describe a continuación:

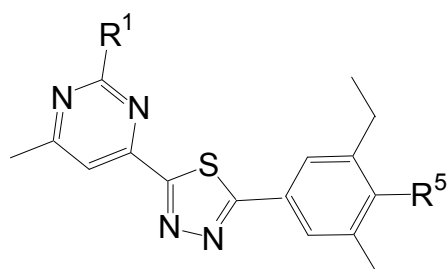
A una solución de 1 eq. de Intermedio 1, 2, 3 ó 4 (concentración: 0,02 mol/l) en iPrOH, se agrega NaOH ac., 3 M, seguido de S-3-cloro-1,2-propanodiol (10 eq.). La mezcla de reacción se agita a t. a. un período de tiempo de 15-48 h (controlado por LC-MS), y luego se diluye con EtOAc y se lava con NaOH ac., 1 M, seguido de salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El compuesto bruto se purifica por medio de la HPLC prep. o de la TLC prep.

Ej. N°:	Preparado a partir de Intermedio	R ¹	R ⁵	LC-MS		Cantidad Forma
				t _R [min]	[M + H] ⁺	
87	1			0,83	485,2	15 mg sólido amarillo
88	2			0,87	498,83	19 mg sólido amarillo
89	3			0,88	486,14	20 mg sólido amarillo
90	4			0,96	500,32	13 mg sólido amarillo
91	1			0,87	428,11	7 mg sólido blanco
92	2			0,91	442,04	5 mg sólido blanco
93	3			0,92	429,09	6 mg sólido amarillo
94	4			1,01	443,21	6 mg aceite amarillo

Ejemplo 89: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 2,74 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 4,18 (m, 3 H), 5,47 (m, 1 H), 5,70 (m, 1H), 7,22 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 91:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,77 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,91 (m, 1 H).

Ejemplos 95 a 99.



Los Ejemplos 95 a 99 se preparan de forma análoga a los Ejemplos 87–94, iniciando a partir de los Intermedios 5, 6 y 7, respectivamente.

Ej., Nº:	Preparado a partir de Intermedio	R ¹	R ⁵	LC-MS		Cantidad Forma
				t _R [min]	[M + H] ⁺	
95	5			0,85	501,13	15 mg sólido amarillo
96	7			1,02	516,30	12 mg sólido blanco
97	5			0,89	444,08	9 mg sólido amarillo
98	6			0,93	458,03	12 mg sólido amarillo
99	7			1,07	459,73	7 mg cera amarilla

5

Ejemplo 96: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,73 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,86 (m, 2 H), 4,21 (m, 5 H), 7,23 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 97:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 2,07 (s a, 1H), 2,41 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,72 (S a, 1H), 2,77 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,35 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,84 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 100.

2-[4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi]-propano-1,3-diol.

5 A una solución de Intermedio 11 (150 mg, 0,41 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregan K_2CO_3 (80 mg, 0,61 mmol) y dimetilcloromalonato (82 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 3 h, y luego se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con Heptano/EA, 4:1) y luego se disuelve en etanol (10 ml), se agrega $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol), y la mezcla de reacción se agita a t. a. durante 3 h. Después de enfriar hasta 5°C, se agrega agua, y el compuesto se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra y se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con Heptano/EA, 1:1), para obtener el compuesto del título en forma de una cera de color amarillo (54 mg); LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[M + H]^+ = 442,0$.

Ejemplo 101.

10 **2-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoximetil}-propano-1,3-diol.**

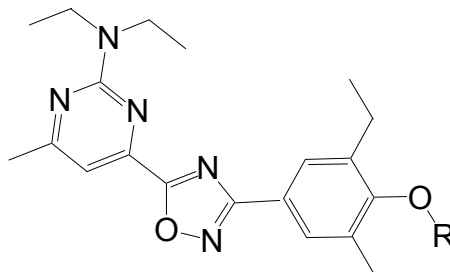
15 Se hace reaccionar ácido 2-dietilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (180 mg, 0,86 mmol) con 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetoxi)-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (277 mg, 0,86 mmol) de forma análoga a la isopropil-{4-metil-6-[3-(4-vinil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirimidin-2-il}-amina (Intermedio 8), usando HOBt y EDC, y luego se realiza el ciclado en dioxano, para obtener el intermedio oxadiazol (150 mg). Entonces se hidroliza la función acetal con HCl, 4 M, en dioxano (5 ml), para lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (92 mg), luego de la purificación por medio de la TLC prep. (eluyendo con DCM/MeOH, 9:1); LC-MS: $t_R = 1,10$ min; $[M + H]^+ = 456,14$.

Ejemplo 102.

20 **2-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etanol.**

25 A una solución de Intermedio 11 (1,5 g, 4,08 mmol) en isopropanol (20 ml) se agrega NaOH ac., 3 M (5 ml), seguido de bromoetanol (2,90 ml, 40,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 15 h, y luego se diluye con EtOAc. La solución orgánica se lava con NaOH ac., 1 M, seguido de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El compuesto bruto se purifica por medio de la CC (eluyendo con Heptano/EA, 4:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,77 g); LC-MS: $t_R = 1,16$ min; $[M + H]^+ = 412,09$, 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,78 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 3,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 4,01 (m, 4 H), 7,23 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H).

Ejemplos 103 a 110.

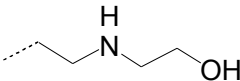
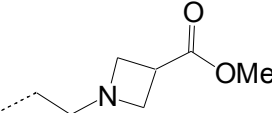
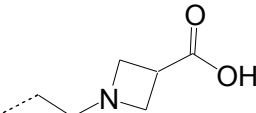
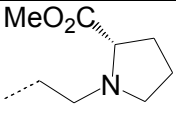
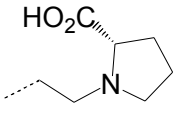
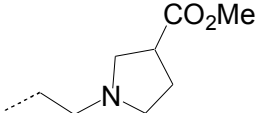
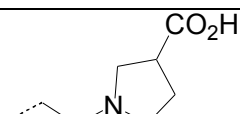
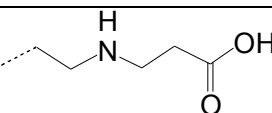


30 Los Ejemplos 103 a 110 se preparan a partir del Ejemplo 102, de acuerdo con el procedimiento general que se describe a continuación.

35 a) A una solución de 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etanol (895 mg, 2,44 mmol) en DCM (20 ml) se agrega Et_3N (0,47 ml, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se enfría hasta 5°C, antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 2,92 mmol), y se continúa la agitación a t. a. durante 2 h. Entonces la mezcla se diluye con EtOAc, y la solución orgánica se lava con $NaHCO_3$ ac. sat., seguido de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para obtener 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil éster de ácido metanosulfónico, en forma de un aceite de color marrón (1,07 g); LC-MS: $t_R = 1,19$ min; $[M + H]^+ = 489,89$.

40 b) A una solución del intermedio mesilato (1 eq.) en etanol se agrega el nucleófilo apropiado (4-5 eq.: etanolamina o 3-azetidina metiléster carboxílico, o S-prolina metiléster o 3-pirrolidina metiléster carboxílico, o β -alanina). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 h a 72 h (controlado por LC-MS), luego se diluye con DCM y se lava con $NaHCO_3$ ac. sat. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora, y el compuesto bruto se purifica por medio de la TLC prep.

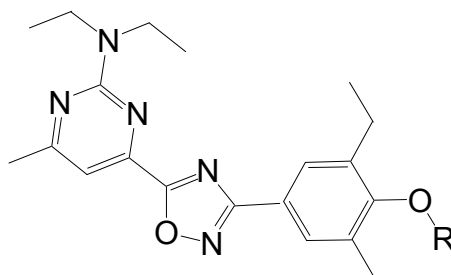
45 c) Los derivados aminoácidos 105, 107 y 109 se preparan mediante la hidrólisis de sus correspondientes ésteres aminocarboxílicos 104, 106 y 108, usando 20-30 eq. de LiOH ac., 2 M, en MeOH.

Ej. Nº:	R	LC-MS		Cantidad Forma
		t _R [min]	[M + H] ⁺	
103		0,92	455,10	49 mg aceite amarillo
104		0,98	509,19	16 mg aceite amarillo
105		0,94	495,20	5 mg aceite amarillo
106		0,97	522,84	43 mg aceite amarillo
107		0,94	509,17	25 mg aceite amarillo
108		0,99	522,86	51 mg aceite amarillo
109		0,94	509,14	35 mg aceite amarillo
110		0,68	483,00	2 mg cera amarilla

Ejemplo 103: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,09 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,75 (m, 6 H), 3,96 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 105:** ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,30 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,74 (q, J = 6,8 Hz, 4 H), 3,98 (m, 4 H), 4,13 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

Ejemplos 111 a 113.



Los Ejemplos 111 a 113 se preparan a partir del Ejemplo 102 de acuerdo con el procedimiento general que se describe a continuación.

- 5 a) Una solución de 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil éster de ácido metanosulfónico (850 mg, 1,74 mmol), derivado del Ejemplo 102, en NH_3 , 7 M, en MeOH (20 ml) se agita a 60°C durante 18 h. Luego se evaporan los compuestos volátiles, y el residuo se purifica por medio de la CC (eluyendo con EA/MeOH, 10:1), de modo de obtener (4-{3-[4-(2-amino-etoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidin-2-il)-dietil-amina en forma de un sólido de color amarillo (700 mg); LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M + H]^+ = 410,95$.
- 10 b) El intermedio amino anterior (1 eq.) se acopla con los derivados ácidos carboxílicos apropiados (1,2 eq.: ácido glicólico, o Boc-glicina, o Boc-β-alanina), en las condiciones convencionales descritas con anterioridad, usando DMF como solvente y EDC (1,5 eq.) y HOBT (1,5 eq.) como reactivos de acoplamiento. La terminación de la reacción se controla mediante LC-MS.
- c) Los Ejemplos 112 y 113 se obtienen luego de una disociación Boc convencional en DCM usando TFA.

15

Ej. N°:	R	LC-MS		Cantidad Forma
		t_R [min]	$[M + H]^+$	
111		1,10	469,11	21 mg aceite amarillo
112		0,91	468,12	26 mg sólido amarillo
113		0,91	482,09	10 mg sólido amarillo

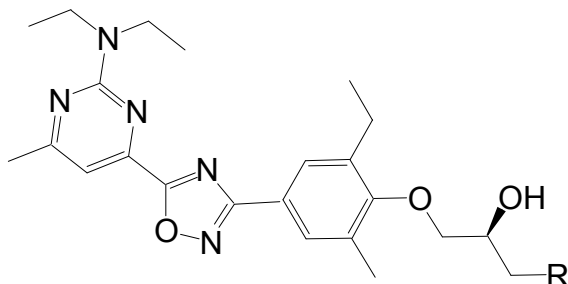
Ejemplo 111: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,77 (m, 6 H), 3,97 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 4,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 114.**

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

- A una solución de 4-{3-[4-(2-amino-etoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-pirimidin-2-il)-dietil-amina (50 mg, 0,122 mmol) en DCM (5 ml) se agrega DIPEA (25 μl , 0,146 mmol), seguida de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (28 μl , 0,268 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40°C durante 18 h, luego se evapora y se purifica por medio de la HPLC prep., de manera de obtener el compuesto del título (13 mg); LC-MS: $t_R = 1,2$ min; $[M + H]^+ = 518,13$.
- 25

Ejemplos 115 a 126.

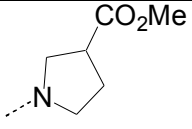
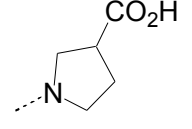
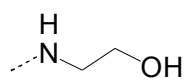
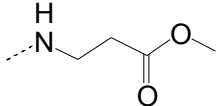
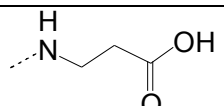


Los Ejemplos 115 a 126 se preparan a partir del Intermedio 12, siguiendo el procedimiento general que se describe a continuación.

- 5 a) A una solución de Intermedio 12 (1 eq.) en MeOH o DMF, se agrega el nucleófilo apropiado (5 eq.: metanoato, o metilamina, o etanolamina, o etilsulfonamida, o ésteres carboxílicos de aminoácidos). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 1 día (la terminación de la reacción se controla por LC-MS), luego se diluye con DCM. La solución orgánica se lava con NaHCO₃ ac. sat., seguido de salmuera; se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para lograr el compuesto bruto, que se purifica por procedimientos convencionales, tales como la HPLC prep. o la TLC prep.
- 10 b) Los ésteres 118, 120, 122 y 125 se hidrolizan usando LiOH ac., 2 M, en MeOH, para obtener los Ejemplos 119, 121, 123 y 126.

Ej. N°:	R	LC-MS		Cantidad Forma
		t _R [min]	[M + H] ⁺	
115	OMe	1,17	456,11	31 mg aceite amarillo
116	NHMe	0,92	455,15	6,5 mg aceite amarillo
117		1,11	533,13	20 mg aceite amarillo
118		0,97	538,83	135 mg aceite amarillo
119		0,92	525,2	22 mg aceite amarillo
120		0,97	553,21	143 mg aceite amarillo
121		0,97	538,83	42 mg aceite amarillo

(cont.)

122		0,96	553,20	145 mg aceite amarillo
123		0,93	538,74	88 mg sólido amarillo
124		0,89	485,15	19 mg
125		0,95	527,18	57 mg aceite amarillo
126		0,90	513,15	19 mg sólido amarillo

Ejemplo 115: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,59 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 2,77 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,66 (m, 2 H), 3,76 (q, $J = 6,5$ Hz, 4 H), 3,92 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 117:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,14 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 3,91 (m, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 124:** ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,38 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,74 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 3,75 (q, $J = 6,8$ Hz, 4 H), 3,86 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 3,90 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 4,33 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

Ejemplo 127.

N-(2-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-2-hidroxi-acetamida.

15 A una solución de ácido glicólico (33 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (146 μl , 0,85 mmol) en DMF (5 ml) se agrega EDC (82 mg, 0,43 mmol), y luego, HOBT (58 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 10 min, antes de la adición de Intermedio 12 (100 mg, 0,28 mmol). La agitación continúa durante 18 h, y la mezcla de reacción entonces se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO_3 ac. sat., se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con DCM/ NH_3 , 7 M, en MeOH, 10:1), para obtener el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo; $t_R = 1,05$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 411,75$.

Ejemplo 128.

20 **N-(2-{4-[5-(2-Dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metanosulfonamida.**

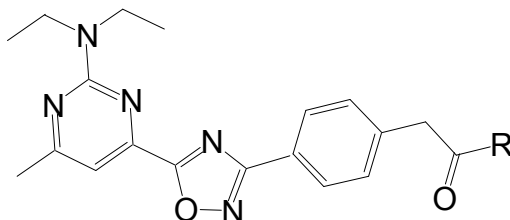
25 A una solución de Intermedio 12 (100 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (97 μl , 0,57 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se agrega por goteo una solución de cloruro de metanosulfonilo (33 μl , 0,43 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 1 h, y luego se diluye con EtOAc y se lava con NaHCO_3 ac. sat. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora y se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con Heptano/EtOAc, 1:1), para lograr el compuesto del título (71 mg) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: $t_R = 1,07$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 431,07$.

Ejemplo 129.

Amida de ácido N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-N',N'-dimetil-sulfámico.

El Ejemplo 129 se prepara de forma análoga al Ejemplo 128, usando cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo; LC-MS: $t_R = 1,12$ min; $[M + H]^+ = 460,01$.

5 **Ejemplos 130 a 133.**



Los Ejemplos 130 a 133 se preparan mediante el acoplamiento del Intermedio 15 con los ésteres aminocarboxílicos o amina apropiados, siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

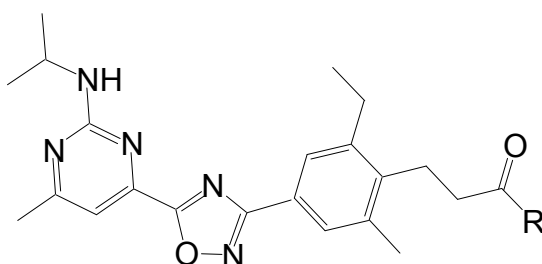
10 A una suspensión de ácido {4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético (Intermedio 15) en DMF se agregan TBTU (1,5 eq.) y DIPEA (3 eq.). La solución resultante se agita durante 5 min, antes de la adición de la amina o el éster aminocarboxílico apropiado. La terminación de la reacción se controla por LC-MS. La mezcla de reacción luego se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO_3 ac. sat., se seca, se filtra, se concentra y se purifica por medio de la TLC prep.

15 Los derivados aminoácidos 131, 132 y 133 se preparan por medio de la hidrólisis de sus correspondientes ésteres metílicos aminocarboxílicos, usando 20-30 eq. de LiOH ac., 2 M, en MeOH.

Ej. N°:	R	LC-MS		Cantidad Forma
		t_R [min]	$[M + H]^+$	
130		1,07	395,09	35 mg sólido amarillo
131		0,98	450,91	5 mg sólido amarillo
132		1,02	465,01	47 mg sólido amarillo
133		1,01	465,05	28 mg aceite amarillo

Ejemplo 130: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 3,30 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 5,36 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

20 **Ejemplos 134 a 140.**



Los Ejemplos 134 a 140 se preparan por medio del acoplamiento de ácido 3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil]-propiónico (Intermedio 10) con los ésteres aminocarboxílicos o aminoalcoholes apropiados, siguiendo el procedimiento que se describe para los Ejemplos 130-133.

5

Ej. N°:	R	LC-MS		Cantidad Forma
		t _R [min]	[M + H] ⁺	
134		0,97	481,08	49 mg sólido amarillo
135		0,97	493,11	10 mg sólido amarillo
136		1,01	506,76	39 mg cera incolora
137		0,99	506,79	38 mg sólido amarillo
138		0,96	453,15	54 mg sólido blanco
139		0,91	482,90	60 mg sólido blanco
140		0,91	482,93	68 mg sólido blanco

Ejemplo 137: ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,30 (m, 9 H), 2,20 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,44 (d, J = 2,0 Hz, 4 H), 2,48 (m, 4 H), 2,76 (qd, J = 7,5, 1,5 Hz, 2 H), 3,13 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

10

Ejemplo 139: ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,31 (m, 9 H), 2,43 (m, 5 H), 2,50 (s, 3 H), 2,77 (m, 3 H), 2,93 (s a, 1 H), 3,10 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,79 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

Ejemplo 141.

5 **N-(2-amino-etil)-3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionamida, diclorhidrato.**

10 A una suspensión de Intermedio 10 (25 mg, 0,061 mmol) en DMF se agrega DIPEA (16 μl , 0,092 mmol), seguida de TBTU (23,5 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 min, antes de la adición de *N*-Boc-etilendiamina (12 μl , 0,073 mmol), y la agitación continúa durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (20 ml) y se lava con NaHCO_3 ac. sat. (15 ml). Entonces se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, para obtener un aceite de color amarillo, que se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con DCM/MeOH, 95:5), de manera de lograr éster ter-butílico de ácido [2-(3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionilamino)-etil]-carbámico (27 mg) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS: t_R = 1,09 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 552,30.

15 El intermedio anterior (23 mg, 0,042 mmol) se disuelve luego en dioxano (0,5 ml), y se agregan 0,5 ml de HCl, 4 N, en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas y se evapora de modo de obtener un sólido de color amarillo, que se somete a la sonicación en Et_2O (2 ml), se filtra y se seca para lograr 20 mg de N-(2-amino-etil)-3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propionamida, diclorhidrato, en forma de un sólido de color blanco; LC-MS: t_R = 0,84 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 452,17.

20 **Ejemplo 142 (Ejemplo de referencia).**

rac-1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etano-1,2-diol.

25 A una solución de isopropil-{4-metil-6-[3-(4-vinil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-pirimidin-2-il}-amina (Intermedio 8: 2,78 g, 8,67 mmol) en acetona (45 ml) se agregan (4 ml) y una solución acuosa al 2,5% de OsO_4 (136 μl), seguida de monohidrato de *N*-metil-morfolina-*N*-óxido (1,4 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. un lapso de tiempo de 18 horas. Se agrega una cantidad adicional de 68 μl de solución acuosa al 2,5% de OsO_4 , y la agitación continúa durante otras 3 horas. La mezcla se diluye entonces con DCM (150 ml), y se lava con agua (3 x 50 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora, para obtener 0,97 g de 1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etano-1,2-diol racémico en forma de un sólido de color marrón; LC-MS: t_R = 0,84 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 356,04, ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,16 (s a, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,74 (s a, 1 H), 3,72 (dd, J = 11,0, 8,0 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 0 H), 4,31 (m, 1 H), 4,94 (dd, J = 7,8, 3,3 Hz, 1 H), 5,28 (s a, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 2 H).

Ejemplo 143.

rac-2-(2-Hidroxi-etilamino)-1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etanol.

35 a) Una solución de Ejemplo 142 (868 mg, 2,44 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 4,88 mmol) en THF (30 ml) se enfría hasta -5°C , antes de agregar una solución de cloruro de metanosulfonilo (152 μl , 1,95 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agita a -5°C durante 1 hora, luego, a t. a. durante otra hora. Después de la dilución con DCM (250 ml), la solución orgánica se lava con NaHCO_3 ac. sat. (3 x 50 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora, para obtener el 2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil éster de ácido metanosulfónico bruto, en forma de un aceite de color gris (1,28 g); LC-MS: t_R = 0,95 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 443,95.

40 b) Se agrega etanolamina (3,0 ml, 49,85 mmol) a una solución de 2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil éster de ácido metanosulfónico (152 mg, 0,35 mmol) en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 18 h, luego se evapora y se purifica por medio de la TLC prep. (eluyendo con DCM/MeOH, 10:1), para obtener 99 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,74 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 399,07. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 2,84 (m, 3 H), 2,97 (dd, J = 12,3, 3,5 Hz, 1 H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,85 (dd, J = 8,8, 3,3 Hz, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 144.

rac-2-Amino-1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etanol.

50 Una solución de NH_3 , 7 M, en metanol (35 ml) se agrega a 2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil éster de ácido metanosulfónico (606 mg, 1,40 mmol, síntesis descrita para el Ejemplo 143). La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 18 h, y luego se evapora de modo de lograr 293 mg de rac-2-amino-1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etanol, en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,73 min; $[\text{M} + \text{H}]^+$ = 355,06.

Ejemplo 145.**rac-N-(2-Hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metanosulfonamida.**

5 A una solución de rac-2-amino-1-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-
 etanol (39 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (30 μ l, 0,176 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se agrega por goteo una solución de
 cloruro de mesilo (10 μ l, 0,132 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h, y luego, a t.
 a. durante otra hora. Se evapora la mezcla de reacción, y se purifica por medio de la TLC prep., eluyendo con
 DCM/NH₃, 7 M, en MeOH, 10:1, de manera de obtener rac-N-(2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-
 10 pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metanosulfonamida (19 mg) en forma de un sólido de color blanco;
 $t_R = 0,89$ min; $[M + H]^+ = 432,99$.

Ejemplo 146.**Amida de ácido rac-N-(2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-N',N'-dimetil-sulfámico.**

15 El Ejemplo 146 se prepara de forma análoga al Ejemplo 145, usando cloruro de dimetilsulfamóilo; LC-MS: $t_R = 0,94$
 min; $[M + H]^+ = 461,99$.

Ejemplo 147.**rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-acetamida.**

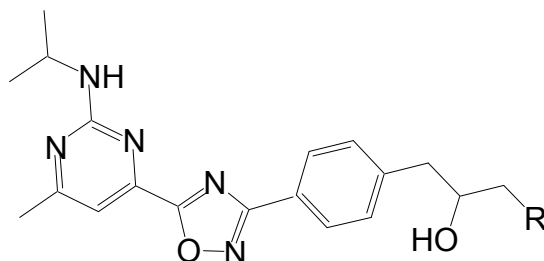
20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 127, usando rac-2-amino-1-{4-[5-(2-
 isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etanol (Ejemplo 144) y ácido glicólico; LC-MS: t_R
 $= 0,81$ min; $[M + H]^+ = 413,03$.

Ejemplo 148.**rac-2-Amino-N-(2-hidroxi-2-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-acetamida.**

25 El Ejemplo 148 se prepara de forma análoga al Ejemplo 147, usando Boc-glicina, y luego, efectuando la disociación
 Boc convencional, usando TFA en DCM; LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M + H]^+ = 412,07$.

Ejemplo 149.**rac-3-{4-[5-(2-Isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propano-1,2-diol.**

30 El Ejemplo 149 se prepara de forma análoga al Ejemplo 142, usando 3-(4-cianofenil)-1-propeno (Intermedio 9);
 LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M + H]^+ = 412,07$; 1H RMN (MeOH-D₄) δ 1,29 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 2,78 (dd, $J =$
 13,6, 7,8 Hz, 1 H), 2,97 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,47 (d,
 $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).

Ejemplos 150 a 155.

35 Los siguientes Ejemplos se preparan iniciando a partir del Ejemplo 149, de forma análoga a los Ejemplos 143-148
 previos.

Ej. N°:	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	LC-MS		Cantidad Forma
			t _R [min]	[M + H] ⁺	
150	145		0,91	446,92	123 mg sólido beige
151	146		0,96	476,01	129 mg sólido blanco
152	147		0,83	426,88	109 mg sólido beige
153	148		0,76	425,99	115 mg sólido blanco
154	143		0,77	412,96	98 mg sólido amarillo
155	144		0,76	369,06	1,15 g sólido blanco

Ejemplo 156.**(S)-3-{2-Etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol.**

- 5 a) A una solución de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (2,0 g, 10,2 mmol) en DCM (45 ml), se agrega DIPEA (8,8 ml, 51,2 mmol), seguida de TBTU (3,9 g, 12,3 mmol). La mezcla se agita a t. a. durante 30 min, antes de agregar N,O-dimetilhidroxilamina (1,20 g, 12,3 mmol). Se agita la mezcla a t. a. durante 18 h, y luego se diluye con DCM, se lava con NaHCO₃ ac. sat., y luego con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante la CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EA, 1:2, de manera de obtener metoxi-metil-amida de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (2,39 g) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,66 min, [M + H]⁺ = 239,03; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 6,50 (s a, 1 H), 7,12 (s a, 1 H).
- 10
- 15 b) A una solución de metoxi-metil-amida de ácido 2-isopropilamino-6-metil-pirimidina-4-carboxílico (2,39 g, 10,0 mmol) en THF (50 ml), se agrega por goteo bromuro de metil magnesio (7,0 ml de una solución, 3 M, en éter, 20,1 mmol), a 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 1,5 h. Se apaga la reacción mediante la adición de NH₄Cl. Se diluye la mezcla con EtOAc (75 ml), se lava con NaHCO₃ ac. sat., se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, para obtener 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona (1,71 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: t_R = 0,75 min, [M + H]⁺ = 194,01; ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 4,22 (m, 1 H), 5,02 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H).
- 20
- 25 c) Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (737 mg, 10,6 mmol) en agua (3,0 ml) y NaOH ac., 1 N (11 ml) se agrega a 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona (1,71 g, 8,85 mmol). La solución se agita a 80°C durante 2 h, y se agrega MeOH para mantener la homogeneidad de la mezcla. Se enfría la mezcla hasta t. a., y el precipitado que se forma se recoge, se lava con agua y se seca al vacío, para obtener 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona oxima (1,54 g) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,72 min, [M + H]⁺ = 209,52; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,10 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 11,62 (s, 1 H).

- d) A una solución de 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona oxima (920 mg, 4,42 mmol) en piridina (5 ml), se agrega cloruro de p-toluensulfonilo (1,43 g, 7,5 mmol) a 5°C. La mezcla se agita a 5°C durante 24 h. Se evapora el solvente, y el residuo remanente se fracciona entre agua (40 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante la CC en gel de sílice, eluyendo con heptano:EA, 0:1 a 1:1, de modo de obtener éster p-toluensulfónico de 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona oxima (1,46 g) en forma de un sólido de color marrón pálido; LC-MS: t_R = 0,99 min, [M + H]⁺ = 363,0.
- e) Una solución de etanolato de potasio (24% en agua, 0,18 ml) se agrega a una solución de éster p-toluensulfónico de 1-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona oxima (300 mg, 0,83 mmol) en etanol (1,5 ml) a 5°C. La mezcla se agita a t. a. durante 2 h. Se diluye la mezcla con éter, y se agita durante 30 min antes de filtrar a través de celite. El filtrado se concentra y se disuelve en éter (20 ml), se agrega HCl ac., 2 N (10 ml), y la mezcla se agita a t. a. durante un período de 1 hora. Se separa la fase orgánica y se extrae con HCl ac., 2 N (10 ml). Los extractos acuosos se combinan y se concentran a 30°C, para obtener diclorhidrato de [4-(2-amino-1,1-dietoxi-etil)-6-metil-pirimidin-2-il]-isopropil-amina (174 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,85 min, [M + H]⁺ = 283,03.
- f) A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (224 mg, 0,83 mmol) en DMF (5 ml), se agregan EDC (175 mg, 0,91 mmol) y HOBt (124 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agita a t. a. durante 15 min, antes de agregar DIPEA (0,57 ml, 3,3 mmol) y una solución de diclorhidrato de [4-(2-amino-1,1-dietoxi-etil)-6-metil-pirimidin-2-il]-isopropil-amina bruto (174 mg, 0,83 mmol) en DMF (2,0 ml). La mezcla se agita a t. a. durante 4 h, se diluye con EtOAc (30 ml), y se lava con NaHCO₃ ac. sat. (15 ml) y salmuera (15 ml). El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto sobre placas de TLC prep. con Heptano/EtOAc, 1:1, para lograr 4-benciloxi-N-[2,2-dietoxi-2-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etil]-3-etil-5-metil-benzamida (348 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 1,02 min, [M + H]⁺ = 535,22.
- g) A una solución de 4-benciloxi-N-[2,2-dietoxi-2-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-etil]-3-etil-5-metil-benzamida (346 mg, 0,65 mmol) en THF (8 ml), se agrega HCl ac. al 25% (500 µl), y la mezcla se agita a 65°C durante 18 h. Se enfría la mezcla hasta 0°C, se neutraliza mediante la adición de solución NaOH ac., 1 N, y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para lograr 4-benciloxi-3-etil-N-[2-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-2-oxo-etil]-5-metil-benzamida (325 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,94 min, [M + H]⁺ = 461,13.
- h) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-N-[2-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-2-oxo-etil]-5-metil-benzamida bruta (300 mg, 0,65 mmol) en THF (10 ml), se agrega reactivo de Burgess (775 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas, antes de concentrar. El producto bruto se purifica sobre placas de TLC prep., con Heptano/EA, 1:1, para lograr {4-[2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-oxazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il]-isopropil-amina (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: t_R = 1,05 min, [M + H]⁺ = 442,81.
- i) A una solución de {4-[2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-oxazol-5-il]-6-metil-pirimidin-2-il]-isopropil-amina (27 mg, 61 µmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml), se agrega Pd/C al 10% (50 mg). La mezcla de reacción se agita en atmósfera de H₂ durante 18 h, y se filtra a través de celite. El filtrado se evapora para obtener 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenol (21 mg) en forma de un aceite de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,88 min, [M + H]⁺ = 353,03.
- j) A una solución de 2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenol (30 mg, 85 µmol) en iPrOH (4 ml), se agrega NaOH ac., 3 M (1 ml), seguido de (S)-3-cloro-propano-1,2-diol (67 µl, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 15 h, y luego se diluye con EtOAc y se lava con NaOH ac., 1 M, seguido de salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para obtener 3-[2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-oxazol-2-il]-6-metil-fenoxi]-propano-1,2-diol (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo; LC-MS: t_R = 0,79 min, [M + H]⁺ = 426,80.

Ejemplo 157: Ensayo GTP_γS para determinar los valores EC₅₀.

- Se efectúan ensayos de unión GTP_γS en placas de microtítulos de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 µl, usando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinado. Las condiciones del ensayo son Hepes, 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), BSA al 0,1% (Calbiochem, 126609), GDP 1 µM (Sigma, G-7127), DMSO al 2,5% (Fluka, 41644), 50 pM de ³⁵S-GTP_γS (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es de 7,4. Los compuestos de ensayo se disuelven y se diluyen en DMSO al 100% y se preincuban a temperatura ambiente durante 30 minutos, en 150 µl del regulador de ensayo anterior, en ausencia de ³⁵S-GTP_γS. Después de la adición de 50 µl de ³⁵S-GTP_γS, el ensayo se incuba un período de tiempo de 1 h a t. a. El ensayo se termina mediante la transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando un cosechador de células de Packard Biosciences, y las placas se lavan con Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 10 mM, helado (70%/30%), se secan, se sellan en la base, y luego de la adición de 25 µl de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden# 6013621), se sellan en la parte superior. Se mide ³⁵S-GTP_γS ligado a la membrana, con un instrumento TopCount de Packard Biosciences.

EC₅₀ es la concentración de agonista que induce el 50% de la unión ³⁵S–GTP_γS específica máxima. La unión específica se determina mediante la sustracción de la unión no específica, de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa Multiscreen, en presencia de 10 μM de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

- 5 El compuesto del Ejemplo 132 mostró valores EC₅₀ superiores a 10 μM. Los valores EC₅₀ de todos los otros compuestos ilustrados se encuentran en el intervalo de 0,17 a 9360 nM, con un promedio de 260 nM. Las actividades agonistas de algunos compuestos de la fórmula (I), determinadas de acuerdo con el procedimiento que se describe con anterioridad, se exhiben en la Tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto de Ejemplo	EC ₅₀ [nM]
1	1,15
2	1,20
4	0,46
7	0,88
14	26
19	2,27
31	0,17
35	1,37
41	4,5
43	0,97
46	3,7
54	1,0
63	0,25
78	5,8
81	7,4
86	5,7
89	39,4
99	3730
100	5,1
103	72,1
109	8,4
112	12,5
117	22,3
126	1,4
128	74,4
131	44,6
134	2,0
140	12,6

(cont.)

144	80,3
149	25
154	331

Ejemplo 158. Evaluación de eficacia *in vivo*.

5 La eficacia de los compuestos de la fórmula (I) se evalúa midiendo los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I), a ratas Wistar machos normotensas. Los animales se albergan en condiciones con control climático, con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, y tienen libre acceso a alimento normal para ratas y agua de beber. Se recoge la sangre antes de la administración de fármaco, y 3; 6 y 24 horas después de la administración de fármaco. La sangre entera se somete a hematología, usando un sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Switzerland).

10 Toda la información se presenta como media \pm SEM. Los análisis estadísticos se efectúan mediante el análisis de la variancia (ANOVA) usando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student–Newman–Keuls para múltiples comparaciones. La hipótesis nula se rechaza cuando $p < 0,05$.

A modo de ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los recuentos linfocíticos, 6 horas después de la administración oral de 10 mg/kg de algunos compuestos de la presente invención a ratas Wistar machos normotensas, en comparación con un grupo de animales tratados solo con vehículo.

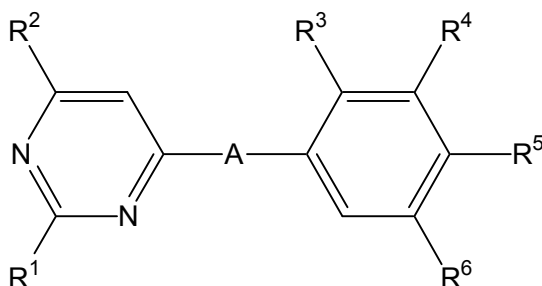
15

Tabla 2:

Compuesto de Ejemplo	Recuentos linfocíticos
1	$-70 \pm 3\%$
3	$-70 \pm 2\%$
10	$-50 \pm 2\%$
16	$-74 \pm 1\%$
20	$-55 \pm 1\%$
29	$-73 \pm 2\%$
32	$-58 \pm 1\%$
33	$-65 \pm 2\%$
40	$-69 \pm 2\%$
51	$-61 \pm 2\%$
59	$-69 \pm 2\%$
65	$-60 \pm 4\%$
85	$-68 \pm 1\%$
138	$-74 \pm 1\%$

REIVINDICACIONES

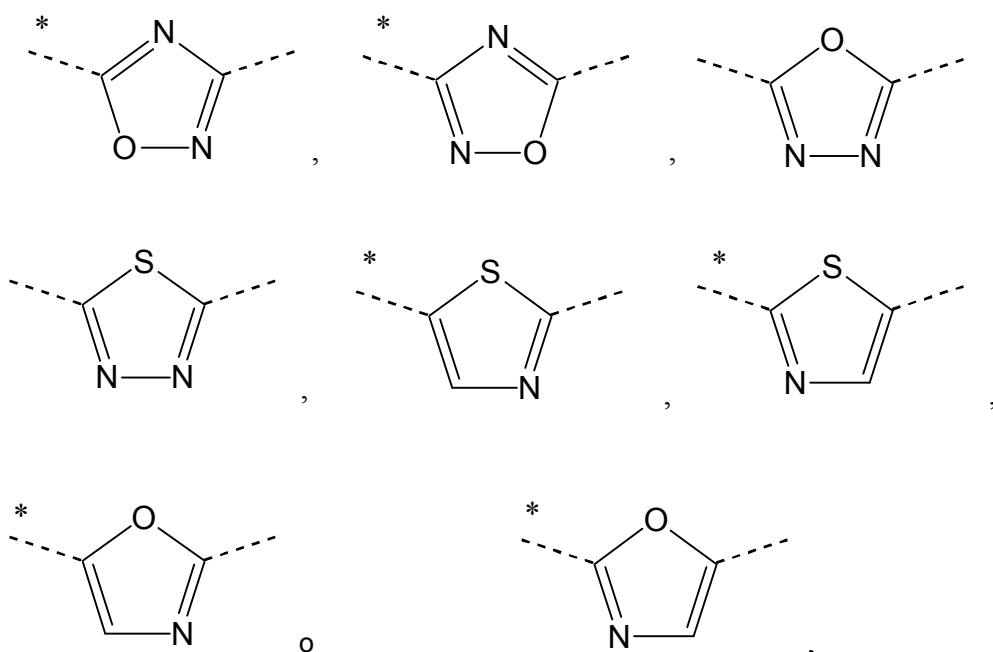
1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

5 en la que:

A representa:



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

10 **R¹** representa alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃, cicloalquilamino C₃₋₅, cicloalquilmetilamino C₃₋₅, pirrolidina o piperidina;

R² representa alquilo C₁₋₂ o alquilo C₃₋₄;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₃;

15 **R⁵** representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alquilo-C₁₋₄,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², 1-(3-carboxi-azetidil)-2-
 acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-
 propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,
 20 -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-
 hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido
 azetidina-3-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido
 pirrolidina-3-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-etoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², 3-[(ácido azetidina-3-
 carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-
 hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico alquiléster-

C₁₋₅)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico alquiléster-C₁₋₅)-1-il]-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴;

5 **R**⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, (alquilcarboxi-C₁₋₅)metilo, 2-carboxietilo, 2-(alquilcarboxi-C₁₋₅)etilo o 2-aminoetilo;

R⁵² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

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

R⁵⁴ representa hidroxi-alquilo-C₁₋₂ o R⁵⁵R⁵⁶N-alquilo-C₁₋₂;

R⁵⁵ y **R**⁵⁶, de manera independiente, representan hidrógeno o metilo;

10 k representa el número entero 1; 2; ó 3;

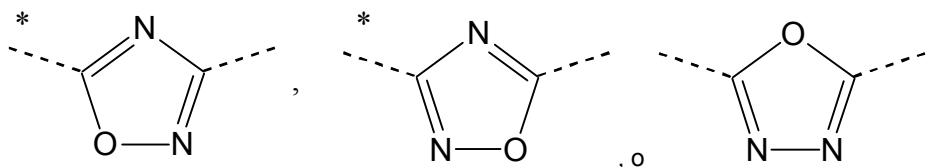
m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0; 1 ó 2; y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

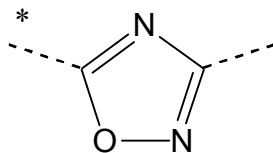
o una sal de dicho compuesto.

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



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I); o una sal de dicho compuesto.

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



20 en la que el asterisco indica el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I); o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R**¹ representa alquilamino C₁₋₄ o N-alquilo-C₁₋₄-N-alquilamino-C₁₋₃; o una sal de dicho compuesto.

25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R**¹ representa alcoxi C₁₋₄; o una sal de dicho compuesto.

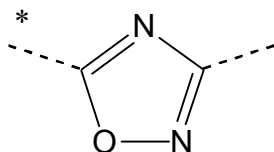
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R**² representa alquilo C₁₋₂; o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R**³ representa hidrógeno; o una sal de dicho compuesto.

30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alquilo-C₁₋₄, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R⁵³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR⁵⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴, -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵¹R⁵², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁵¹R⁵², -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; o una sal de dicho compuesto.

35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R**⁵ representa 2,3-dihidroxi-propoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵⁴; o una sal de dicho compuesto.

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



en la que el asterisco indica el enlace que se une al grupo pirimidina de fórmula (I);

R¹ representa alcoxi C₁₋₄;

5 **R**² representa alquilo C₁₋₂ o alquilo C₃₋₄;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₃;

10 **R**⁵ representa $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, hidroxi-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxi-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 2-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, 3-[(ácido azetidina-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidina-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$;

15 **R**⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, (alquilcarboxi C₁₋₅)metilo, 2-carboxietilo, 2-(alquilcarboxi C₁₋₅)etilo o 2-aminoetilo;

R⁵² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

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

R⁵⁴ representa hidroxi-alquilo-C₁₋₂ o **R**⁵⁵**R**⁵⁶**N**-alquilo-C₁₋₂;

R⁵⁵ y **R**⁵⁶ representan, de manera independiente, hidrógeno o metilo;

20 m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0; 1; ó 2; y

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-(3-{4-[5-(2-(etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{4-[5-(2-etilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 10 3-{2,6-dimetil-4-[5-(6-metil-2-propilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; y
- 3-{4-[5-(2-(etil-metilamino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 15 o una sal de dicho compuesto.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-(3-{2-etil-4-[5-(2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(2-(ciclopropilmetil-amino)-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 N-(3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(2-metilamino-6-propil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metilamino-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-isobutoxi-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-(3-{4-[5-(2-etoxi-6-etil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[5-(2-metoxi-6-propil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propil)-acetamida;

- N-(3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(2-isobutilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 5 3-{4-[5-(2-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-etil-4-[5-(6-isobutil-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 10 3-{4-[5-(6-etil-2-etilamino-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 3-{4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metoxi-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- 15 3-{2-cloro-4-[5-(2-isopropoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
- N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- ácido 3-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico; y
- 20 3-{2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- o una sal de dicho compuesto.

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

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

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la activación del sistema inmunitario.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en: rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios, que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple; enfermedades intestinales inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; psoriasis, artritis psoriásica; tiroiditis, por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto; uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

40