

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 750**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08719519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2125797**

54 Título: **Derivados de amino-piridina como agonistas del receptor S1P1/EDG1**

30 Prioridad:

**16.03.2007 WO PCT/IB2007/050921**

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

**25.03.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 450 750 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).

**DESCRIPCION**

Derivados de amino-piridina como agonistas del receptor S1P1/EDG1

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 El sistema inmune humano está diseñado para defender el cuerpo contra microorganismos ajenos y sustancias ajenas que causan infección o enfermedad. Complejos mecanismos regulatorios aseguran que la respuesta inmune se dirija contra la sustancia u organismo intruso y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control se desregulan y se pueden desarrollar respuestas autoinmunes. Una consecuencia de una respuesta inflamatoria no controlada es daño grave en órganos, células, tejidos o articulaciones. Con el tratamiento actual, usualmente se suprime todo el sistema inmune y la capacidad del cuerpo de reaccionar a infecciones también se ve severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticoesteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmune, cuando se emplean en tratamientos a largo plazo, pueden causar efectos secundarios. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el dolor y la inflamación, pero pueden presentar efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citocinas.

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

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

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

40 El documento WO 2005/032465 divulga 3,5 aril, heteroaril o cicloalquil oxadiazoles-1,2,4 sustituidos como agonistas del receptor S1P. El documento WO 2004/103279 divulga 3-(2-amino-1-azacilil)-5-aril-oxadiazoles-1,2,4 como agonistas del receptor S1P, El documento WO 2005/058848 divulga carboxilatos propanoicos (3,4-disustituidos) como agonistas del receptor S1P (EDG) y el documento WO 2007/085451 divulga isoxazoles inversos que tienen afinidad de unión a receptores S1P.

**45 Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I) que son agonistas del receptor S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y que tienen un efecto inmunomodulador potente y de larga duración, que se consigue mediante la reducción del número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T/B como resultado del agonismo S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa de células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace que tales compuestos sean útiles en el tratamiento de enfermedad inflamatoria descontrolada y para la mejora de la funcionalidad vascular.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con fármacos estándar que

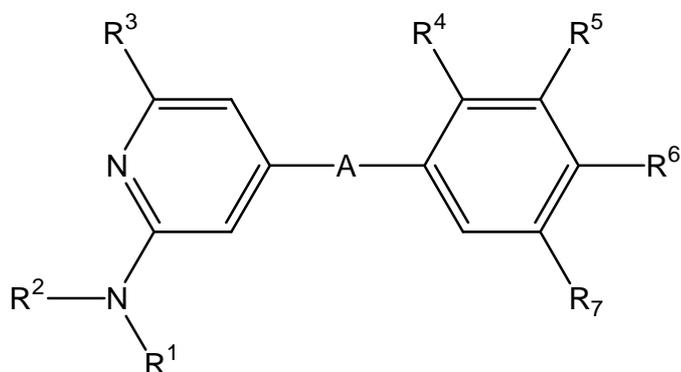
inhiben la activación de la células T, para proporcionar una nueva terapia de inmunomodulación con una propensión reducida a las infecciones cuando se la compara con la terapia estándar de inmunosupresión. Más aún, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con dosis disminuidas de terapias de inmunosupresión tradicionales, para proporcionar por una parte una actividad inmunomoduladora efectiva, mientras por otra parte reducir el daño final en los órganos asociado con altas dosis de los fármacos inmunosupresores estándar. La observación de una función mejorada de la capa de células endoteliales asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de los compuestos en la mejora de la función vascular.

5

10

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos del receptor humano S1P1/EDG1 se conocen en la técnica y están publicadas en por ejemplo: Hla, T. y Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308–9313; el documento WO 91/15583 publicado el 17 de Octubre de 1991; el documento WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúan empleando un ensayo GTPyS para determinar valores EC<sub>50</sub> y mediante la medición de los linfocitos circulantes en la rata después de la administración oral, respectivamente (véase en los Ejemplos).

i) La invención se refiere a compuestos amino–piridina de fórmula (I),

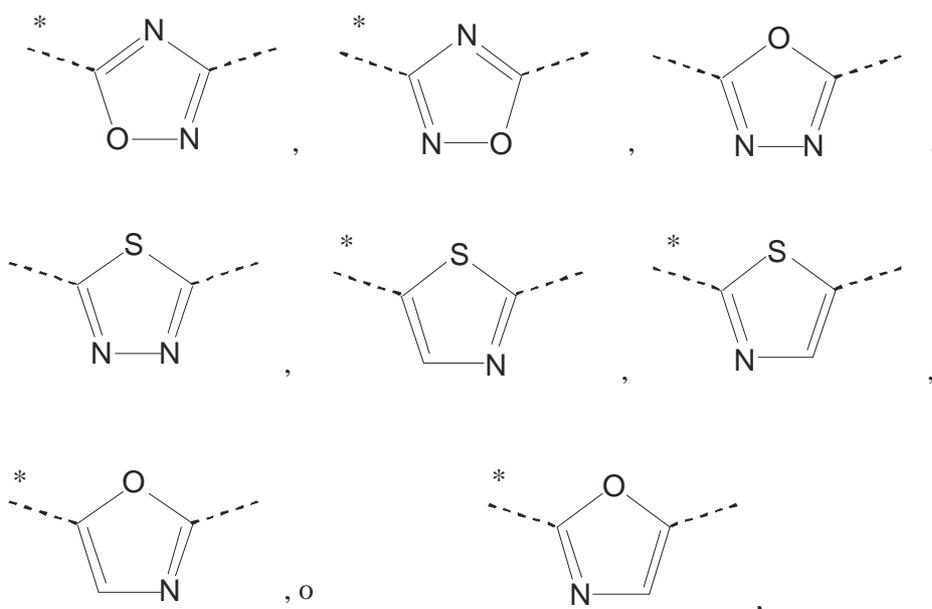


15

Fórmula (I)

en la que

A representa



20

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

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

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidina, piperidina, o morfolina, tal como especialmente un anillo pirrolidina;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, o cloro;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, o halógeno;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, o halógeno;

5 R<sup>6</sup> representa , -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -CO-NHR<sup>61</sup>, 1-(3-carboxi-acetidinil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-acetidinil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxil-alcoxilo C<sub>2-5</sub>, di-(hidroxil-alquil C<sub>1-4</sub>)-alcoxilo C<sub>1-4</sub>, 2,3-dihidroxil-propoxilo, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> del ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, -NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, -NHCO-R<sup>61</sup>, o -SO<sub>2</sub>NHR<sup>61</sup>;

20 R<sup>61</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, (alquil C<sub>1-5</sub>-carboxil)metilo, 2-carboxietilo, 2-(alquil C<sub>1-5</sub>-carboxil)etilo, o 2-aminoetilo;

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

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

R<sup>64</sup> representa hidroxil-alquilo C<sub>1-2</sub>, o R<sup>65</sup>R<sup>66</sup>N-alquilo C<sub>1-2</sub>;

25 R<sup>65</sup> y R<sup>66</sup> representan de manera independiente hidrógeno, o metilo;

k representa el entero 1, 2, o 3;

m representa el entero 1 o 2;

n representa 0, 1, o 2; y

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o halógeno.

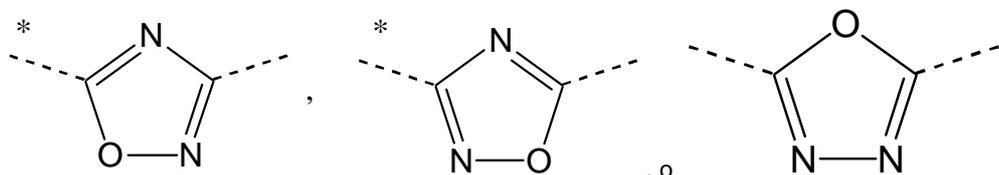
30 Los términos generales empleados en el presente documento anteriormente y en adelante tienen preferentemente en esta divulgación, los siguientes significados, salvo que se indique de otra manera:

35 El término alquilo C<sub>x-y</sub>, siendo x e y un entero, significa grupos alquilos saturados, de cadena recta o ramificada con x a y átomos de carbono. De manera similar, el término alquilo C<sub>1-5</sub> significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de uno a cinco átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-5</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-pentilo, e *iso*-pentilo (preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, o *iso*-butilo). De manera similar, el término alquilo C<sub>1-4</sub> significa grupos alquilo saturados de cadena recta o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, e *iso*-butilo (preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, o *iso*-butilo). De manera similar, el término alquilo C<sub>1-3</sub> significa grupos alquilo saturados, de cadena recta o ramificada con uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-3</sub> son metilo, etilo, *n*-propilo, e *iso*-propilo (preferentemente metilo, o etilo). De manera similar, el término alquilo C<sub>1-2</sub> representa un grupo metilo, o etilo.

45 El término alquilo C<sub>x-y</sub>, siendo x e y un entero, significa un grupo R-O, en donde R es un grupo alquilo saturado, de cadena recta o ramificada con x a y átomos de carbono. De manera similar, el término alcoxilo C<sub>1-4</sub> significa un grupo R-O, en donde R es un alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxilo C<sub>1-4</sub> son metoxilo, etoxilo, propoxilo, *iso*-propoxilo, e *iso*-butoxilo (preferentemente metoxilo). De manera similar, el término alcoxilo C<sub>2-5</sub> significa un grupo R-O, en el que R es un alquilo C<sub>2-5</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxilo C<sub>2-5</sub> son etoxilo, propoxilo, *iso*-propoxilo, *iso*-butoxilo, e *iso*-pentoxilo (preferentemente etoxilo).

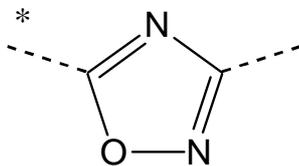
El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo (preferentemente flúor o cloro; cloro especialmente preferido).

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



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

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



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

iv) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), en los que  $R^1$  representa hidrógeno, metilo o etilo.

v) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iv), en los que  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-3}$ .

10 vi) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a v), en los que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ .

vii) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que  $R^5$  representa metilo, o etilo; y  $R^7$  representa metilo.

15 viii) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xvi), en los que  $R^6$  representa  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2R^{63}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2R^{63}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{61}R^{62}$ , 1-(3-carboxi-acetidinil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-acetidinil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}R^{62}$ , hidroxilo, alcoxilo  $C_{1-4}$ , hidroxil-alcoxilo  $C_{2-5}$ , di-(hidroxil-alquil  $C_{1-4}$ )-alcoxilo  $C_{1-4}$ , 2,3-dihidroxil-propoxilo, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}R^{62}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}R^{62}$ , 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxil-propoxilo, 3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxil-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2R^{63}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2R^{63}$ ,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ , o  $-\text{NR}^{61}R^{62}$ .

30 ix) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), en los que  $R^6$  representa  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{61}R^{62}$ , 2,3-dihidroxil-propoxilo, o  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ .

x) Otra realización de la invención se refiere a derivados amino-piridina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), en los que  $R^6$  representa 2,3-dihidroxil-propoxilo, o  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ .

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden entonces estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por los expertos en la técnica.

40 Cuando se emplea la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se quiere hacer referencia a un único compuesto, sal, o similar.

Cualquier referencia anterior o a continuación en el presente documento a un compuesto de fórmula (I) debe entenderse como refiriéndose también a las sales, especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de fórmula (I), según sea apropiado y oportuno. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición no tóxicas de ácidos y/o de bases orgánicas o inorgánicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Los ejemplos de los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:

- (R)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 5 (R)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 10 (R)-3-(2-etil-4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (R)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 15 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-((R)-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 20 (R)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 25 (R)-3-(4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-(4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 30 N-((S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((R)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; y  
 35 (S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol.

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

- 40 4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2,6-dimetil-fenol;  
 ácido 3-[3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenil]-propionilamino)-propiónico;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 45 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-[3-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 50 N-[(S)-3-(2-etil-4-[3-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 ácido 1-((S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-carboxílico;  
 ácido 1-(2-[4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-pirrolidin-3-(S)-carboxílico;  
 55 ácido 1-(2-[4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-pirrolidin-3-(R)-carboxílico;  
 ácido (3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenil)-propionilamino)-acético;  
 ácido 3-(3-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-etil-6-metil-fenil)-propionilamino)-propiónico;  
 60 (R)-3-(4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;

- N-((R)-3-{4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- 15 N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 {4-[3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-dietil-amina;
- (R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- 25 (S)-1-amino-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-2-ol;
- N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 (S)-3-{2,6-dicloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- (R)-3-{2,6-dicloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- 35 N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 40 2-hidroxi-N-[(S)-2-hidroxi-3-(4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propil]-acetamida;
- (R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 45 N-[(R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 50 (R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 55 (R)-1-amino-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-2-ol;
- (S)-1-amino-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-2-ol;
- N-[(R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 60 N-[(S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-(2-etil-4-[3-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-

- fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-[(S)-3-(2-etil-4-[3-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 5 N-[(R)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 10 N-[(S)-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (R)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 15 (S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 20 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-[2-etil-6-(etil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-etil-6-(etil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 25 N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 (S)-3-(4-[5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 30 (R)-3-(4-[5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-N-[3-(4-[5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida; y  
 (R)-N-[3-(4-[5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida.  
 35

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

- 40 La producción de composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo en una manera que serça familiar para cualquiera de los expertos en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science y Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> edición (2005), parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos adecuados, farmacéuticamente aceptables y si se desea, empleando adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 45

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

- 50 Tales enfermedades o trastornos incluyen el rechazo de órganos, tejidos o células transplantados; enfermedades de injerto contra huésped producidas por los trasplantes, síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveitis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con la enfermedad de Behçet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielititis alérgica; vasculopatía crónica de aloinjerto; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y  
 55 glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriática; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborréica; liquen plano; pénfigo; penfigoide ampolloso; epidermolisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial de la córnea; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de

Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad reversible obstructiva de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma al polvo; asma crónica o incurable; asma tardía e hiper–responsividad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón adiposo; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debida a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intestinal; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome hemolítico–urémico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; glomerulonefritis; nefritis del túbulo intersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain–Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura idiopática trombocitopénica; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroso; neumonía idiopática intersticial; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgaris; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; Corea de Huntington; Corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea dental (cemento); alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; daño de isquemia–reperfusión de órganos que ocurre durante la preservación; choque de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal isquémica aguda; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; enfermedades de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrices vítreas; quemaduras alcalinas de la córnea; dermatitis de eritema; dermatitis bullosa; dermatitis por cemento; gingivitis; periodontitis; sépsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores cancerosos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis aguda del hígado; cirrosis; cirrosis alcohólica; fallo hepático; fallo hepático fulminante; fallo hepática de establecimiento tardío; y fallo del hígado “agudo en crónico”.

Las enfermedades o trastornos preferidos para tratarse y/o prevenirse con los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córneas y piel; enfermedades de injerto contra huésped provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post–infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; cáncer sólido y metástasis de tumores.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos para tratarse y/o prevenirse con los compuestos de fórmula (I) están seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados de entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra huésped producidas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Muy preferiblemente, las enfermedades o trastornos a tratarse y/o prevenirse con los compuestos de fórmula (I) están seleccionadas de esclerosis múltiple y psoriasis.

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

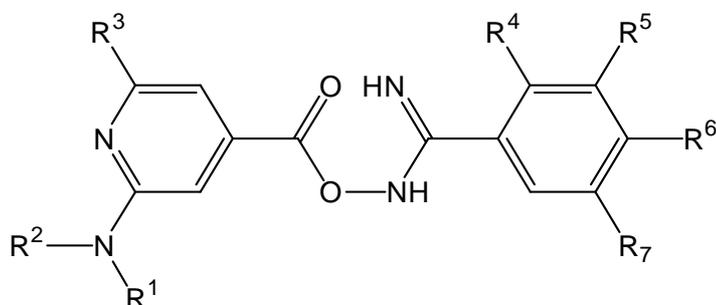
Además, los compuestos de fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de una de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferida de la invención, estos agentes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

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse por los procedimientos que se proporcionan más adelante, mediante los procedimientos presentados en los Ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones

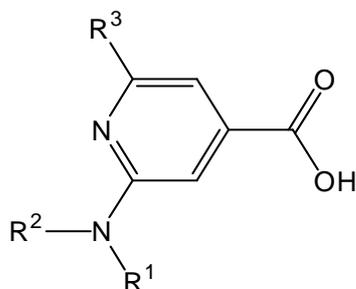
óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares empleados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

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. Solo se describen unas pocas posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de fórmula (I).

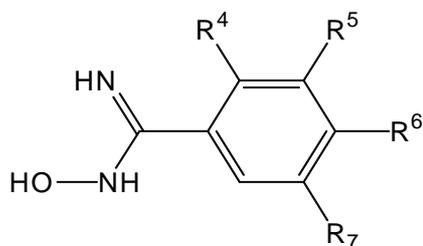


Estructura 1

Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado de 5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 en un disolvente 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, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, etc.), sales tetraalquilamonio, o agentes de remoción de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, tamices moleculares, hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiil trietilamonio (reactivo de Burgess), etc.) (Bibliog.: 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. Miyata, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).

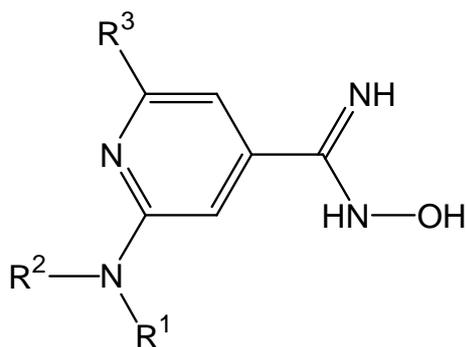


Estructura 2

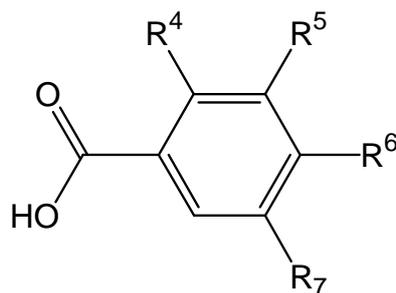


Estructura 3

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

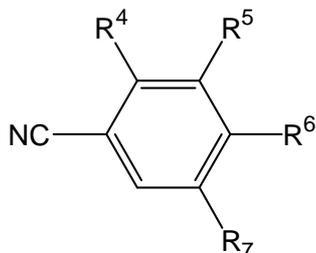


Estructura 4

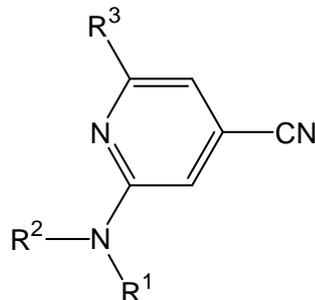


Estructura 5

Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan de una manera análoga (Bibliog.: por ejemplo, C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278) haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Fórmula 5 y posterior ciclación del intermedio éster de hidroxiamidina correspondiente. Los compuestos de Estructura 5 bien están comercialmente disponibles o bien se preparan de acuerdo con procedimientos descritos en el presente documento o de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.



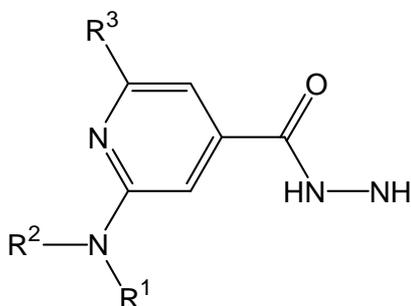
Estructura 6



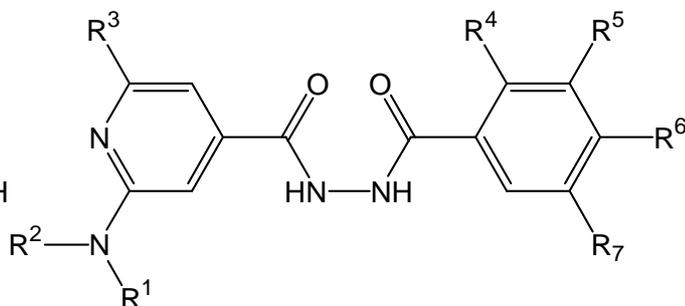
Estructura 7

Los compuestos de Estructura 3 y 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 6 y 7, respectivamente, con hidroxilamina o con una de sus sales en un disolvente tal como metanol, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trietilamina, KOtBu, etc. (Bibliog.: 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, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).

Los procedimientos que llevan a cabo la transformación de un compuesto de Estructura 2 en un compuesto de Estructura 7, o al contrario, se conocen por los expertos en la técnica.



Estructura 8

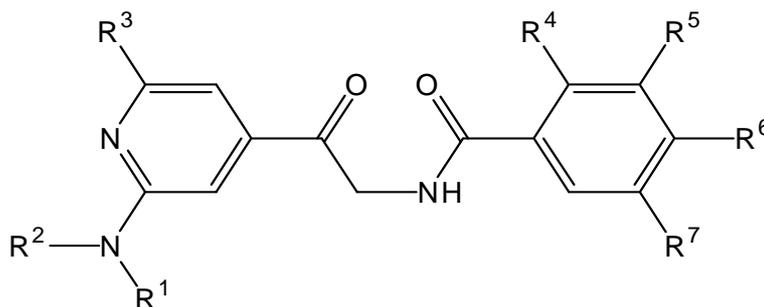


Estructura 9

Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol o un derivado 2-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol se preparan de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 2 con hidrazina (mediante el uso de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 8 que después se acopla con un compuesto de Fórmula 5 para proporcionar un

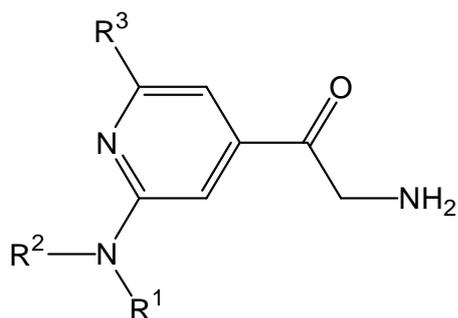
compuesto de Estructura 9. Un compuesto de Estructura 9 también puede prepararse siguiendo el orden inverso de la reacción es decir mediante en primer lugar el acoplamiento de un compuesto de Estructura 5 con una hidrazina, seguido de la reacción del intermedio hidrazida correspondiente con un compuesto de Estructura 2. La deshidratación de un compuesto de Estructura 9 para la formación del derivado 2-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol deseado se consigue mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 9 con un reactivo tal como POCl<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub> en combinación con trifenilfosfina, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl<sub>3</sub>, etc. a una temperatura entre 20 y 120 °C en presencia o ausencia de radiación de microondas. (Bibliog.: por ejemplo, M. A. García, S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julián, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4068–4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275–3278). De manera similar, los derivados 2-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol se obtienen mediante la ciclación de un compuesto de Estructura 9 con un reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin radiación de microondas (Bibliog.: por ejemplo, A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7925–7929).

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup> en las Estructuras 1, 3, 5 y 6, estas funcionalidades pueden requerir una protección temporal. Los grupos protectores adecuados se conocen por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo 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 estándar (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley Nueva York, 1999; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). De manera alternativa, los residuos deseados R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, en particular R<sup>6</sup>, también pueden introducirse en etapas posteriores que siguen la formación del anillo A entre la piridina y los anillos fenilo de acuerdo con los procedimientos que aquí se describen o de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El fenilo de los compuestos de Estructura 3, 5 y 6 o sus precursores bien están disponibles comercialmente o bien se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

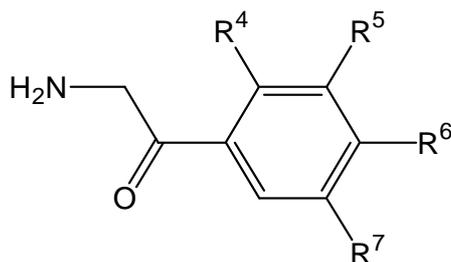


Estructura 10

Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado 5-piridin-4-il-oxazol o de 5-piridin-4-il-tiazol se preparan mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 10 bien con POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, I<sub>2</sub> en combinación con trifenilfosfina y trietilamina, anhídrido trifluoroacético, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc. a una temperatura entre 20 y 120 °C, o bien con reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas tal como se menciona anteriormente (Bibliog.: por ejemplo, N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1761–1764). Los compuestos de Estructura 10 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 11 con un compuesto de Estructura 5. La aminocetona de Estructura 11 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 2 mediante procedimientos presentados en la bibliografía (por ejemplo, J. L. LaMattina, *J. Heterocyclic Chem.* 20 (1983) 533–538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, *Eur. J. Med. Chem.* 15 (1980) 263–268). Los compuestos de fórmula (I) que representan un derivado de 2-piridin-4-il-oxazol o de 2-piridin-4-il-tiazol se preparan de manera análoga que aquella para un compuesto de Estructura 12 y que un compuesto de Estructura 2. Los compuestos de Estructura 12 se preparan de forma análoga a 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).

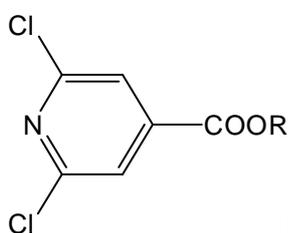


Estructura 11

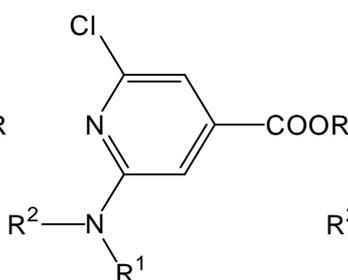


Estructura 12

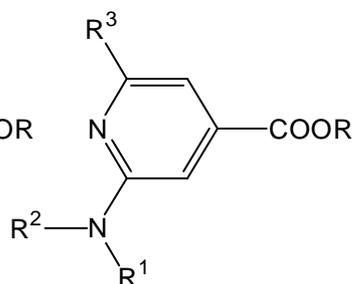
De manera alternativa, los enlaces entre la piridina o el anillo fenilo y el anillo heteroaromático central de 5 miembros también pueden formarse mediante la aplicación de reacciones de acoplamiento entrecruzado catalizadas con paladio.



Estructura 13

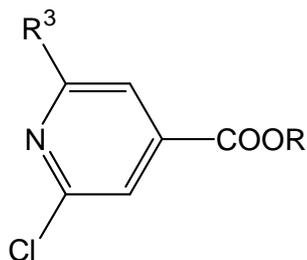


Estructura 14



Estructura 15

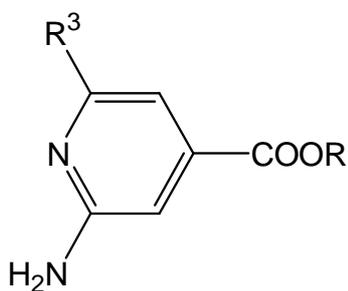
Los compuestos de Estructura 2 pueden prepararse haciendo reaccionar un éster de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (Estructura 13, en la que R representa a alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente un grupo isopropilo o un grupo *tert*-butilo; los compuestos de Estructura 13 bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse tal como se describe en el presente documento o mediante procedimientos estándar) con la amina NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> apropiada en presencia o ausencia de un disolvente adicional tal como THF, dioxano, etanol, etc., preferentemente a temperaturas por encima de 50 °C para proporcionar un compuesto de Estructura 14. Los compuestos de Estructura 14 pueden entonces hacerse reaccionar con el reactivo alquil-Zn apropiado (por ejemplo, Me<sub>2</sub>Zn, MeZnCl, Et<sub>2</sub>Zn, etc.) según condiciones de reacción de Negishi (Bibliog.: por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4161-4165) para proporcionar un compuesto de Estructura 2. De manera adicional, los compuestos de Estructura 15 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 14 con un reactivo alquilo de Grignard en presencia de Fe(acac)<sub>3</sub> en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas en el intervalo desde -78 a 25 °C (condiciones de Fürstner, Bibliog.: por ejemplo, A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 13856-13863; A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* 114 (2002) 632-635). En el caso en el que R<sup>3</sup> represente un grupo C<sub>2-4</sub>-alquilo, los compuestos de Estructura 15 correspondientes también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 14 con un derivado alquénil boro (por ejemplo, 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano) según condiciones de Suzuki (Bibliog.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4968-4971). El derivado ácido 2-amino-6-alquénil-isonicotínico obtenido se hidrogena al compuesto de Estructura 15 correspondiente.



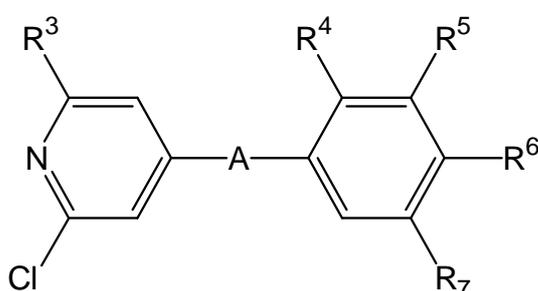
Estructura 16

De manera alternativa, los compuestos de Estructura 15 también pueden prepararse haciendo reaccionar un

compuesto de Estructura 16 con la amina apropiada  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  según condiciones de Buchwald–Hartwig (Bibliog.: J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 1158–1174; S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7240–7241; M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 6019–6022; S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Letters* 2 (2000) 1423–1426). Los compuestos de Estructura 16 o sus ácidos correspondientes bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse haciendo reaccionar un éster de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (Estructura 13) con un reactivo alquilo de Grignard según condiciones de Fürstner (véase más arriba) o con un reactivo alquil-Zn según condiciones de Negishi. La reacción de un compuesto de Estructura 13 con un derivado alquénil boro según condiciones de Suzuki, el tratamiento con el éster de ácido alquénil-cloro-isonicotínico correspondiente con una amina  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  según condiciones de Buchwald–Hartwig y la posterior hidrogenación también pueden dar acceso a los compuestos de Estructura 15. Los residuos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  también pueden introducirse por alquilación secuencial y/o aminación reductiva de un compuesto de Estructura 17 (Bibliog.: por ejemplo, N. Finch, T. R. Campbell, C. W. Gemenden, H. J. Povalski, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1405–1410) que puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 16 con amonio en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, THF, etc. a temperaturas elevadas.



Estructura 17



Estructura 18

En el caso en el que  $\text{R}^1$  represente hidrógeno, los derivados monoalquilamino-piridina correspondientes que pueden aparecer en el curso de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), pueden requerir una protección temporal en la función amina secundaria.

Las secuencias de reacción descritas anteriormente que permiten la introducción de dos residuos  $\text{R}^3$  y  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  también pueden aplicarse a un compuesto en el que la estructura ya se ha elaborado adicionalmente. Por ejemplo, la reacción de Buchwald puede aplicarse a un compuesto de Estructura 18 que puede obtenerse a partir del derivado ácido 2-cloro-isonicotínico apropiado de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Todas las temperaturas se presentan en  $^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos se caracterizan mediante RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) o RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) (Bruker; los corrimientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = quintuplete, hex = sextete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se presentan en Hz); mediante CL-EM (Finnigan Navigator con una bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5  $\mu\text{m}$ , 120  $\text{Å}$ , gradiente: 5–95% de acetonitrilo en agua, 1 min, con 0.04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4.5 ml/min),  $t_{\text{R}}$  se presenta en minutos; los tiempos de retención o CL-EM marcados con \* se refieren a una CL que funciona en condiciones básicas, es decir eluyendo con un gradiente de MeCN en agua que contiene 13 mM de hidróxido de amonio, las demás condiciones idénticas; mediante TLC (platos de TLC de Merck, Gel de sílice 60  $\text{F}_{254}$ ); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5  $\mu\text{m}$ , gradiente: 10–95% de acetonitrilo en agua que contiene 0.5% de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80–100, detector Linear UVIS-201, columna: 350 x 18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% de metanol en agua hasta 100% de metanol). Los racematos pueden ser separados en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa (columna: ChiralPaK AD 20 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 15% de etanol en hexano).

### Abreviaturas (tal como se las emplea en el presente documento):

aq. acuoso  
 atm atmósfera  
 BSA albúmina de suero bovino  
 BOC *tert*-butoxicarbonilo  
 Bu butilo  
 CC cromatografía en columna

	CDI	carbonil diimidazol
	Db	dibenciliden acetona
	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
5	DEAD	azodicarboxilatode dietilo
	DIPEA,	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfoxido
10	dppf	1,1'-bis(difenilfosfin-κP)ferroceno
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfin)-propano
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	Et	etilo
	FC	cromatografía ultrarrápida
15	Fe(acac) <sub>3</sub>	complejo hierro(III) acetilacetona
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	CL-EM	cromatografía líquida – espectroscopía de masas
	Bibliog.	bibliografía
	Me	metilo
25	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	NaOAc	acetato de sodio
	NMP	N-metilpirrolidin-2-ona
30	OAc	acetato
	org.	orgánico
	Ph	fenilo
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio-hexafluoro-fosfato
	prep.	preparativa
	rt	temperatura ambiente
35	sat.	saturado
	S1P	esfingosina-1-fosfato
	TBME	éter <i>tert</i> -butilmetílico
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
40	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno

#### Acido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico

- 45 a) Acido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (7,55 g, 44,0 mmol) se suspende en tolueno (150 ml) a 80 °C y luego se trata con N,N-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (50 ml, 209 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 3 horas, luego a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución traslúcida se diluye con éter de dietilo (250 ml), se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 50 ml), se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo
- 50 con heptano : acetato de etilo proporcionando éster *tert*-butílico de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (8,57 g) como un aceite marrónáceo que se solidifica lentamente; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,99 min, [M+H]<sup>+</sup> = 213,24 (-15); RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,56 (s, 9 H), 2,54 (s, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H).
- b) En argón, una solución de éster *tert*-butílico de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (625 mg 2,75 mmol), *tert*-butilato de Na (396 mg, 4,10 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (83 mg, 0,37 mmol)
- 55 en dimetilamina 2 M en THF (35 ml) se agita a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción oscura se enfría a temperatura ambiente, se diluye con HCl acuoso 6 N y se extrae con éter dietílico (4 x 60 ml). Los extractos orgánicos se concentran, el residuo se disuelve en HCl acuoso 6 N y se calienta a 100 °C durante 18 horas. La suspensión naranja se concentra, se disuelve en NaOH acuoso 1 N (40 ml) y se concentra nuevamente. El residuo se disuelve en NaOH acuoso 1 N (3 ml) y metanol y se separa mediante
- 60 MPLC en gel de sílice RP-C<sub>18</sub> proporcionando ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico (1,1 g) como un

aceite beige; CL-EM:  $t_R = 0,44$  min,  $[M+H]^+ = 181,07$ .

#### Acido 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico

5 El compuesto del título se obtiene como cristales amarillos (420 mg) de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico a partir de éster *terc*-butílico de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (730 mg, 3,21 mmol) y etil-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,50$  min,  $[M+H]^+ = 195,05$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,08 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,60 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 6,85 (s, 2 H).

#### Acido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico

10 a) Una solución de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (20,0 g, 104 mmol) en etanol (250 ml) y  $H_2SO_4$  (5 ml) se agita a 80 °C durante 28 horas. El disolvente se retira *in vacuo* y el residuo se disuelve en EA, se lava con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y agua, se seca empleando  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora proporcionando éster 2,6-etílico de ácido dicloroisonicotínico (17,7 g) como un sólido marrónáceo; CL-EM:  $t_R = 1,31$  min.

15 b) Una solución de 2,6-dicloroisonicotínico éster etílico de ácido (14,0 g, 63,6 mmol) en dietilamina (25 ml) se agita a 100 °C durante 7 horas. Los compuestos volátiles se evaporan y el residuo se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 proporcionando éster etílico de ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico (10,1 g, que contiene éster metílico de ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico que se forma durante la transferencia de la mezcla de reacción en un matraz de fondo redondo empleando metanol); CL-EM:  $t_R = 1,09$  min.

20 c) A una solución de éster etílico de ácido 2-cloro-6-dietilamino-isonicotínico (10,1 g, 31,6 mmol) en dioxano (120 ml), se añade Pd(dppf) (262 mg, 0,322 mmol). Se añade  $MeZnCl$  (8,40 g, 72,4 mmol) gota a gota a la mezcla antes de agitarla a 75 °C durante 18 horas. La mezcla se diluye cuidadosamente con agua, luego se extrae con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 proporcionando éster etílico de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,39 g, que contiene algo de éster metílico) como un aceite amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min,  $[M+H]^+ = 237,11$ .

25 d) Una solución de éster etílico de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,39 g, 27,0 mmol) en HCl acuoso 6 N (100 ml) se agita a 80 °C durante 72 horas antes de que el disolvente se retire *in vacuo*. El sólido remanente se seca en alto vacío proporcionando clorhidrato de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (6,96 g) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,53$  min,  $[M+H]^+ = 209,09$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 3,68 (c,  $J = 6,3$  Hz, 4 H), 6,96 (s, 1 H), 7,15 (s a, 1 H).

#### Acido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a clorhidrato de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico empleando isopropilmetilamina; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[M+H]^+ = 209,09$ ; RMN de  $^1H$ :  $\delta$  1,37 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6 H), 2,64 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 4,50-4,60 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H).

#### 35 Acido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico

Una solución de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1,03 g, 5,98 mmol) en pirrolidina (5 ml) se agita a 85 °C durante 6 días. La mezcla se diluye con NaOH acuoso 1 N (40 ml) y el disolvente se retira *in vacuo*. El producto en bruto es nuevamente disuelto en NaOH acuoso 1 N (3 ml) y metanol (1 ml) y se lo purifica mediante MPLC en RP- $C_{18}$ -gel de sílice proporcionando el ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico (1,18 g) como un sólido beige; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min,  $[M+H]^+ = 207,06$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,89-1,94 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 3,33-3,38 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H).

#### Acido 2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico y empleando isobutil-metil-amina; CL-EM:  $t_R = 0,61$  min,  $[M+H]^+ = 223,10$ .

#### 45 Acido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico

50 a) Se suspende ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (11,2 g, 57,1 mmol) en tolueno (150 ml) a 80 °C y luego se trata con N,N-dimetilformamida di-*terc*-butil acetal (50 ml, 209 mmol). La mezcla oscura se agita a 80 °C durante 12 horas, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución oscura se diluye con éter dietílico (400 ml), se lava solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (3 x 100 ml), se seca empleando  $Na_2SO_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con heptano : acetato de etilo proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (14,2 g)

como un aceite marrónáceo que se solidifica lentamente; CL-EM:  $t_R = 1,05$  min; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,56 (s, 9 H), 7,85 (s, 2 H).

- 5 b) Una solución roja a marrón de éster *terc*-butílico de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (1,49 g, 6,0 mmol) en dimetilamina 2 M en THF (20 ml) se agita a 65 °C durante 2 horas, luego a 80 °C durante 2 horas y finalmente a 110 °C durante 12 horas en un autoclave. La mezcla se concentra proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotínico en bruto (2,0 g) como un residuo marrón; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min,  $[M+H]^+ = 257,32$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,54 (s, 9 H), 3,06 (s, 6 H), 6,85 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H).
- 10 c) A una solución de éster *terc*-butílico de ácido 2-cloro-6-dimetilamino-isonicotínico (770 mg, 3,00 mmol) en dioxano (45 ml), se añade  $CS_2CO_3$  (1270 mg, 3,90 mmol) seguido de  $P(terc-Bu)_3$  (30 mg, 0,15 mmol) y se añade complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (722 mg, 3,00 mmol, preparado de acuerdo con F. Kerins, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968-4971). La mezcla se desgasifica y se dispone en argón antes de que se añada  $Pd_2(dba)_3$  (82 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 15 horas antes de que se enfríe a temperatura ambiente y de que se filtre sobre un lecho corto de gel de sílice eluyendo con DCM. El filtrado se concentra y se purifica en placas de TLC preparativa con DCM proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 2-dimetilamino-6-vinil-isonicotínico (885 mg) como una resina roja a marrónácea; CL-EM:  $t_R = 0,82$  min,  $[M+1]^+ = 249,37$ .
- 15 d) A una solución de éster *terc*-butílico de ácido 2-dimetilamino-6-vinil-isonicotínico (877 mg, 3,53 mmol) en metanol (15 ml), se añade Pd/C (150 mg, 10% de Pd) y la mezcla se agita sometida a 202649,99 pascales (2 atm) de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retira mediante filtración y el filtrado se evapora proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,76$  min,  $[M+1]^+ = 251,10$ . Este material se disuelve en HCl acuoso 6 N (60 ml) y la mezcla se agita a 80 °C durante 72 horas antes de la evaporación del disolvente. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en RP- $C_{18}$ -gel de sílice proporcionando ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico (332 mg) como un aceite naranja; CL-EM:  $t_R = 0,51$  min,  $[M+1]^+ = 195,10$ .
- 20
- 25

#### Acido 2-dietilamino-6-etil-isonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico empleando dietilamina; CL-EM:  $t_R = 0,55$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

#### Acido 2-etil-6-(isopropil-metil-amino)-isonicotínico

- 30 El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico empleando isopropilmetilamina; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

#### Acido 2-dimetilamino-6-isobutil-isonicotínico

- 35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico empleando el complejo 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano piridina en la reacción de acoplamiento de Suzuki; CL-EM:  $t_R = 0,54$  min,  $[M+1]^+ = 223,37$ .

#### Acido 2-isopropilamino-6-metil-isonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico e isopropilamina; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min,  $[M+1]^+ = 195,09$ .

#### Acido 2-metil-6-morfolin-4-il-isonicotínico

- 40 El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico y morfolina; CL-EM:  $t_R = 0,47$  min,  $[M+1]^+ = 223,08$ .

#### Acido 2-etil-6-(etil-metil-amino)-isonicotínico

- 45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico y N-etil-N-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,56$  min,  $[M+1]^+ = 209,09$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,24 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,95 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,76 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H).

#### Acido 2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga a ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico a partir de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico y N-isobutil-N-metilamina; CL-EM:  $t_R = 0,50^*$  min,  $[M+1]^+ = 223,28$ .

**Acido 2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-isonicotínico**

Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (572 mg, 2,98 mmol) en isopropil-metilamina (2,18 g, 29,8 mmol) se agita a 80 °C durante 10 días. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (50 ml) y se extrae con éter de dietilo (6 x 50 ml). La fase acuosa se acidifica y se extrae con éter de dietilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano proporcionando el compuesto del título (461 mg) como un polvo amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,92 min, [M+1]<sup>+</sup> = 229,01; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 2,88 (s, 3 H), 4,78–4,87 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H).

**2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina**

a) A una solución de ácido 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico (2,03 g, 8,80 mmol) y DIPEA (3,41 g, 26,4 mmol) en DMF (80 ml) se añade PyBOP (5,00 g, 9,61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 minutos antes de que se añada NH<sub>3</sub> 0,5 M en dioxano (52 ml). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que la mezcla sea nuevamente enfriada hasta 0 °C. Se añaden piridina (4,35 g, 44,8 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (9,29 g, 44,2 mmol) cuidadosamente y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se agita después a 70 °C durante 15 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DCM y se lava con solución de ácido cítrico al 10% seguida de solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 proporcionando 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotinonitrilo (257 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,58 min, [M+1]<sup>+</sup> = 176,09.

b) A una solución de terc butilato de potasio (574 mg, 5,11 ml) en metanol (10 ml), se añade hidroxilamina clorhidrato (304 mg, 4,38 mmol). A la suspensión agitada, se añade una solución de 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotinonitrilo (256 mg, 1,46 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla resultante se agita a 60 °C durante 15 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se trata con HCl acuoso 1 N, se lava con DCM y luego se alcaliniza mediante la adición de NaOH acuoso 1 N. La mezcla se extrae tres veces con EA. Los extractos de EA combinados se secan empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran y se secan proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,45 min, [M+1]<sup>+</sup> = 209,10; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,06 (t, J = 6,5 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,56 (c, J = 6,3 Hz, 2 H), 5,82 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H).

**2-(dietilamino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina**

El compuesto del título se prepara de forma análoga a 2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina a partir de ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,50 min, [M+1]<sup>+</sup> = 223,12.

**N-hidroxi-2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotinamidina**

El compuesto del título se prepara de forma análoga a 2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,50 min, [M+1]<sup>+</sup> = 223,13.

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

El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905); RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

**4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina**

El compuesto del título se prepara mediante la alilación del producto disponible comercialmente 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo con alilbromuro en presencia de NaOH en isopropanol a temperatura ambiente. El nitrilo se transforma después en la hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905); RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,27 (s, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,31 (dt, J = 5,6, 1,5 Hz, 2 H), 2,29 (s, 6 H).

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

El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2-etil-6-metil-fenol siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1846–1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265–13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905); CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,55 min; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,25 (s a, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina**

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

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

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

**3,5-dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina**

15 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2,6-dietilanilina siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 639-642; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina).

**3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina**

- 20 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM:  $t_R = 0,49$  min;  $[M+1]^+ = 216,96$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  3,84 (s, 3 H), 5,78 (s, 1 H), 7,22 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 9,52 (s a, 1H).

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

- 25 El compuesto del título se prepara mediante la alilación del producto disponible comercialmente 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (ver 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina). El aldehído se transforma después en la hidroxiamidina correspondiente de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+1]^+ = 257,26$ .

**4,N-dihidroxi-3-metoxi-5-metil-benzamidina**

- 30 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2-metoxi-6-metil-fenol de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+ = 197,23$ .

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

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

**4-aliloxi-3,5-dicloro-N-hidroxi-benzamidina**

40 El compuesto del título se prepara mediante la alilación del producto disponible comercialmente 3,5-dicloro-4-hidroxi-benzoato de etilo seguida de la transformación del ácido benzoico obtenido después de la saponificación en la N-hidroxibenzamidina correspondiente de forma análoga al procedimiento descrito para 2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina; CL-EM:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+1]^+ = 260,92$ .

**4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamidina**

45 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM:  $t_R = 0,41$  min;  $[M+1]^+ = 183,06$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  3,74 (s, 3 H), 5,47 (s, 2 H), 6,35 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 9,42 (s, 2 H).

**N-hidroxi-2,4-dimetoxi-benzamidina**

5 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2,4-dimetoxi-benzonitrilo de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+1]^+ = 197,52$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  3,78 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 5,50 (s, 2 H), 6,52 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,33 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H).

**N-hidroxi-2,3-dimetoxi-benzamidina**

10 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2,3-dimetoxi-benzonitrilo de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,58^*$  min;  $[M+1]^+ = 197,25$ .

**2-cloro-4,N-dihidroxi-benzamidina**

El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo de forma análoga a procedimientos de la bibliografía (por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905); CL-EM:  $t_R = 0,29$  min;  $[M+1]^+ = 186,98$ .

**15 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metil-benzamidina**

a) A una solución amarillo oscuro de 4-bromo-3-metil-fenol (4,68 g, 25 mmol) en isopropanol (60 ml) y NaOH acuoso 3 N (20 ml), se añade alilcloruro (8,18 g, 107 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante 3 horas antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con éter de dietilo y se lave con una solución de NaOH acuoso 1 N (275 ml) y solución de HCl acuoso 1 M (70 ml) seguida de solución salina (70 ml). El extracto orgánico se seca empleando  $MgSO_4$ , se filtra, se concentra y se seca proporcionando 4-aliloxi-1-bromo-2-metil-benceno en bruto (5,67 g) como un aceite amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+1]^+ =$  no detectable; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,38 (s, 3 H), 4,52 (dt,  $J = 5,3, 1,5$  Hz, 2 H), 5,29-5,34 (m, 1 H), 5,39-5,46 (m, 1 H), 6,00-6,11 (m, 1 H), 6,65 (dd,  $J = 8,8, 3,0$  Hz, 1 H), 6,83 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H).

25 b) A una solución de 4-aliloxi-1-bromo-2-metil-benceno (10,87 g, 47,9 mmol) en THF (125 ml), se añade una solución de n-butil litio (45 ml, 1,5 M en éter de dietilo) a -75 °C durante 30 min antes de que se transfiera mediante una aguja de doble punta en una solución enfriada (0 °C) de dimetilcarbonato (12,93 g, 144 mmol) en THF (45 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 20 horas antes de que los disolventes se retiren *in vacuo*. El aceite resultante se evapora dos veces desde etanol (100 ml) antes de que se disuelva en solución acuosa 2 M de LiOH (75 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días y a 60 °C durante 1 hora. El disolvente orgánico se evapora y la solución que queda se diluye con solución acuosa 0,5 M de NaOH y se extrae con éter de dietilo (100 ml). El extracto orgánico se lava con solución acuosa 1 M de NaOH (150 ml). Los extractos acuosos básicos combinados se lavan con éter de dietilo (100 ml), se acidifican con HCl acuoso 25% y se extraen con DCM (2 x 100 ml). Los extractos DCM se combinan, se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan en alto vacío proporcionando ácido 4-aliloxi-2-metil-benzoico (5,83 g) como un sólido naranja; CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+1]^+ =$  no detectable; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,66 (s, 3 H), 4,62 (dt,  $J = 5,3, 1,5$  Hz, 2 H), 5,34 (dq,  $J = 10,5, 1,5$  Hz, 1 H), 5,45 (dq,  $J = 17,1, 1,5$  Hz, 1 H), 6,03-6,13 (m, 1 H), 6,79-6,83 (m, 2 H), 8,08 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H).

30 c) El ácido 4-aliloxi-2-metil-benzoico anterior es transformado en el compuesto del título de forma análoga a los procedimientos que se proporcionan para 2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina; CL-EM:  $t_R = 60$  min;  $[M+1]^+ = 207,09$ .

**4-amino-3-cloro-N-hidroxi-5-metil-benzamidina**

45 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo de forma análoga a 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+1]^+ = 200,01$ .

**N-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetamida**

El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente N-(4-ciano-2-etil-fenil)-acetamida de forma análoga a 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+1]^+ = 222,21$ .

**4-aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina**

50 El compuesto del título se prepara a partir del producto disponible comercialmente 4-hidroxi-2-metoxi-

benzaldehído siguiendo procedimientos de la bibliografía (referencias citadas para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+1]^+ = 223,24$ ; RMN de  $^1H$  ( $d^6$ -DMSO):  $\delta$  9,33 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

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

A una solución de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (Bibliog.: véase documento U.S. 3.262.946) (5,26 g, 25,5 mmol) en  $CHCl_3$  (75 ml) se añade cloruro de tionilo (7,5 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evapora y el residuo se disuelve en DCM (50 ml) y se añade a una solución enfriada (0 °C) de hidrazina 1 M en THF (75 ml) en DCM (250 ml). La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 15 horas, se diluye con éter de dietilo (150 ml) y se lava con HCl acuoso 1 M (5 x 50 ml). Los extractos acuosos se lavan con éter de dietilo (50 ml) y las fases orgánicas se descartan. Los extractos acuosos se alcalinizan con KOH 33% y se extraen con DCM (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secan ( $Na_2SO_4$ ), se filtran y se evaporan proporcionando el compuesto del título (5,39 g) como un sólido blanco; CL-EM:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+1]^+ = 221,20$ .

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

- 15 a) A una solución enfriada a hielo de éster metílico de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoico (7,52 g, 41,7 mmol) en DCM (250 ml) y piridina (10 ml), se añade anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (13,0 g, 45,9 mmol) durante un período de 20 min. Al completar la adición, se retira el baño de hielo y la reacción se agita durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con DCM (150 ml), se lava con solución de ácido cítrico al 10% seguida de solución salina, se seca empleando  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante FC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 proporcionando éster metílico de ácido 3,5-dimetil-4-trifluorometansulfoniloxi-benzoico (11,8 g) como finas agujas incoloras; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min.
- 20 b) A una solución agitada del triflato anterior (11,8 g, 37,8 mmol) en DMF seco (155 ml) se añaden secuencialmente trietilamina (7,6 g, 75,6 mmol), *terc*-butil acrilato (48,4 g, 378 mmol), DPPP (779 mg, 1,89 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (424 mg, 1,89 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agita a 115 °C durante 18 horas antes de que se añada otra porción de DPPP (160 mg, 0,39 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (80 mg, 0,36 mmol). Se mantiene la agitación durante 4 horas a 115 °C antes de que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se diluya con éter de dietilo (350 ml) y se lave con HCl acuoso 1 N, seguido de solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . El extracto orgánico se seca empleando  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante FC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 proporcionando éster metílico de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,21 g) como un sólido incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,09$  min.
- 25 c) A una solución de éster metílico de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,2 g, 38,6 mmol) en etanol (50 ml) y THF (50 ml), se añade Pd/C (1,0 g, 10% Pd). La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente sometida a 250000 pascales (2,5 bar) de  $H_2$ . El catalizador se retira mediante filtración y el filtrado se concentra y se seca según condiciones de alto vacío proporcionando éster metílico de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g) como un aceite incoloro; CL-EM:  $t_R = 1,08$  min.
- 30 d) A una solución de éster metílico de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g, 37,0 mmol) en etanol (100 ml) se añade una solución acuosa 2 M de LiOH (50 ml) a 0 °C. La mezcla turbia se agita a 0 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluye con solución de ácido cítrico al 10% y se extrae tres veces con éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran. El residuo sólido se suspende en éter de dietilo/heptano, se agita a temperatura ambiente y se filtra. El procedimiento de pasta en éter de dietilo/heptano se repite. El material sólido se recolecta y se seca según condiciones de alto vacío proporcionando ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (5,09 g) como un polvo blanco cristalino; CL-EM:  $t_R = 0,95$  min,  $[M+1]^+ = 279,14$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,47 (s, 9 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 2,94-3,03 (m, 2 H), 7,75 (s, 2 H).
- 35 e) A una suspensión de ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (8,00 g, 28,7 mmol) en isopropanol (100 ml), se añade HOBt (4,27 g, 31,6 mmol) seguido de EDC clorhidrato (6,34 g, 33,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añade amonio acuoso al 25% (16,1 ml). Se mantiene la agitación durante 30 minutos antes de que se evapore el isopropanol a presión reducida. La solución resultante se diluye con acetato de isopropilo (200 ml), se lava tres veces con solución acuosa de  $NaHCO_3$  de aproximadamente 0,5 N seguida de agua (50 ml), se seca empleando  $MgSO_4$ , se filtra, se concentra y se seca proporcionando éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-carbamoi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (7,5 g) como un sólido blancuzco.
- 40
- 45
- 50
- 55

5 f) A una solución enfriada a hielo de éster *terc*-butilico de ácido 3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (7,00 g, 25,2 mmol) y trietilamina (7,66 g, 75,7 mmol) en DCM (100 ml), se añade lentamente anhídrido trifluoroacético (6,06 g, 28,8 mmol) de manera que la temperatura de la reacción se mantenga por debajo de 15 °C. La solución amarilla traslúcida se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que sea lavada dos veces con agua (100 ml) y de que se concentre. El producto en bruto se purifica mediante recristalización a partir de metanol proporcionando éster *terc*-butilico de ácido 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (4,2 g) como un sólido blanco, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48 (s, 9 H), 2,33–2,37 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,94–3,01 (m, 2 H), 7,31 (s, 2 H).

10 g) Una solución de éster *terc*-butilico de ácido 3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (4,1 g, 15,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,65 g, 23,7 mmol) y trietilamina (3,20 g, 31,6 mmol) en metanol (40 ml) se somete a reflujo durante 2 horas antes de que el disolvente sea retirado *in vacuo*. El residuo se dispone en acetato de isopropilo (50 ml) y se lava dos veces con agua (50 ml). El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se evapora y se seca proporcionando éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (4,4 g) como un sólido blanco.

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

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

#### Éster etílico de ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g) a partir de etilo 4-cianobenzoato; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,55 min, [M+1]<sup>+</sup> = 209,05; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 4,32 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 2 H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 9,91 (s, 1 H).

#### Acido [4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético

25 a) Éster metílico de ácido [4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético se prepara a partir de metilo (4-cianofenil)acetato de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g); CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,59 min, [M+1]<sup>+</sup> = 209,06.

30 b) Una solución del éster metílico del ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético anterior (2,0 g, 9,61 mmol) en HCl acuoso 2 M se agita a 65 °C durante 16 h, luego a 80 °C durante 24 horas antes de que se concentre y seque proporcionando el compuesto del título suficientemente puro (2,0 g) como un sólido blanco; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,34 min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,07.

#### N-hidroxi-4-hidroxi-metil-benzamida

35 El compuesto del título se prepara de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g) a partir de 4-hidroxi-metil-benzonitrilo; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,21 min, [M+1]<sup>+</sup> = 167,04.

#### N-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-benzamida

El compuesto del título se prepara de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g) a partir de 4-(2-hidroxi-etil)-benzonitrilo; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,50\* min, [M+1]<sup>+</sup> = 181,27.

#### 40 N-hidroxi-4-propoxi-benzamida

El compuesto del título se prepara de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g) a partir de 4-propoxi-benzonitrilo; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,71\* min, [M+1]<sup>+</sup> = 195,28.

#### N-hidroxi-4-vinil-benzamida

45 El compuesto del título se prepara de forma análoga a éster *terc*-butilico de ácido 3-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-2,6-dimetil-fenil]-propiónico (etapa g) a partir de 4-vinil-benzonitrilo; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,66\* min, [M+1]<sup>+</sup> = 162,92.

#### Acido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico

a) A una solución enfriada a hielo de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (150 ml) en agua (250 ml), se añade 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución se trata con hielo (150 g) antes de que se añada gota a gota una solución de

NaNO<sub>2</sub> (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. Se añade H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 50% (200 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos se secan empleando MgSO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 proporcionando

5 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) como un aceite carmesí; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,89 min; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,03–6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

10 b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametilentetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y agua (14 ml) se calienta a 115 °C. El agua se retira mediante destilación a 117 °C y se recoge con un aparato Dean-Stark. Luego el separador de agua se reemplaza con un condensador a reflujo y la mezcla se somete a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EA. El extracto orgánico se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se seca empleando MgSO<sub>4</sub> y se evapora. El sólido remanente se disuelve en EA y se trata con heptano para iniciar la cristalización. El material sólido se recolecta y seca proporcionando

15 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) como un polvo cristalino incoloro, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,83 (s, 1H), 7,58–7,53 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20 c) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (78,8 g, 0,48 mol) en DMSO (585 ml), se añade una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dihidrato (17,3 g, 0,144 mol) en agua (160 ml) durante un período de 13 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente y se añade una solución de NaClO<sub>2</sub> (65,17 g, 0,577 mol) en agua (160 ml) mientras la mezcla se enfría con un baño de hielo. La mezcla se agita durante 1 hora antes de que se agregue una segunda porción de NaClO<sub>2</sub> (43,44 g, 0,480 mol) en agua (100 ml) mientras la temperatura se mantiene entre 25 y 40 °C con un baño de hielo. La suspensión amarilla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas antes de que se acidifique con HCl acuoso al 32% hasta pH 2–3. La mezcla se extrae con TBME (250 ml), el extracto orgánico se lava con agua y los lavados se retroextraen con TBME. El disolvente de los extractos orgánicos combinados se evapora proporcionando

25 ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico en bruto (80,3 g) como un sólido amarillo.

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

30 a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol, preparado a partir de 2-etil-6-metil-fenol de acuerdo con la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida) en MeCN (350 ml), se añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58,7 g, 0,425 mol) y bencilbromuro (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla se agita a 60 °C durante 2 horas antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extraiga dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se concentran proporcionando

35 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído en bruto (45 g) como un aceite naranja. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,31–7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

40 b) A una mezcla de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (132 g, 0,519 mol) y 2-metil-2-buteno (364 g, 5,19 mol) en *tert*-butanol (1500 ml), se añade una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dihidrato (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 ml). A esta mezcla, se añade, NaClO<sub>2</sub> (187,8 g, 2,08 mol) en porciones. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene bajo los 30 °C y se observa la evolución de gas. Al completarse la adición, la mezcla naranja de dos fases se agita bien durante 3 horas antes de que se la diluya con TBME (1500 ml). La fase orgánica se separa y se lava con solución acuosa al 20% de NaHS (1500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se extrae después tres veces con NaOH acuoso 0,5 N (1000 ml), la fase acuosa se acidifica con HCl acuoso al 25 % (500 ml) y se extrae dos veces con TBME (1000 ml). Estos extractos orgánicos se combinan y se evaporan a sequedad proporcionando

45 ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,67 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,34–7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2 H), 12,70 (s, 1 H).

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

#### 50 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il éster metílico de ácido metansulfónico

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

#### Ejemplo 1

55 **rac-3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-**

**1,2-diol**

- 5 a) A una suspensión de ácido 2-dimetilamino-6-metil-isonicotínico (331 mg, 1,64 mmol) en DCM (40 ml) y base de Hünig (2,85 ml, 16,4 mmol), se añaden PyBOP (1,16 g, 2,22 mmol) seguido de 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamida (225 mg, 0,96 mmol). La suspensión beige se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se diluya con DCM (150 ml), se lave con solución acuosa 1 N de KHSO<sub>4</sub> y solución salina, se seque empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtre y se concentre. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con EA proporcionando el intermedio éster de hidroxiamidina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,85 min; [M+1]<sup>+</sup> = 397,17. Este material se disuelve en dioxano (30 ml) y la solución resultante se agita a 95 °C durante 16 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con EA proporcionando 4-[3-(4-aliloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il]-dimetil-amina (81 mg) como una resina beige; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,95 min; [M+1]<sup>+</sup> = 379,15.
- 10 b) A una solución de 4-[3-(4-aliloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il]-dimetil-amina (81 mg, 0,193 mmol) en acetona (15 ml), se añade una solución de 4-metilmorfolina-4-óxido hidrato (114 mg, 0,845 mmol) en agua (3 ml) seguida de OsO<sub>4</sub> (15 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agita a 45 °C durante 16 horas antes de que el disolvente se retire *in vacuo*. El producto en bruto se purifica en primer lugar en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 25% de metanol seguido de HPLC preparativa proporcionando rac-3-{4-[5-(2-dimetilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol (7 mg) como una resina incolora; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+1]<sup>+</sup> = 413,20; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,05 (s, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,20 (s, 6 H), 3,81-4,00 (m, 4 H), 4,13-4,20 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).
- 15
- 20

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

- 25 a) A una solución enfriada (0 °C) de 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamida (1,12 g, 6,19 mmol), ácido 2-cloro-6-metil-isonicotínico (1,06 g, 6,19 mmol) y base de Hünig (1,20 g, 9,29 mmol) en DCM (30 ml), se añade PyBOP (3,55 g, 6,81 mmol). La mezcla se agita a 0 °C y se calienta a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión blanca se diluye con EA (200 ml), se lava cuatro veces con KHSO<sub>4</sub> acuoso 1 N (50 ml), se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra proporcionando el intermedio éster de hidroxiamidina como un sólido amarillo beige; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,91 min; [M+1]<sup>+</sup> = 334,01. Este material se disuelve en dioxano (60 ml) y la solución resultante se agita a 95 °C durante 4 h. La mezcla se enfría y el disolvente se retira *in vacuo*. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice proporcionando 4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (935 mg) como un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,03 min; [M+1]<sup>+</sup> = 316,20.
- 30 b) A una solución de 4-[5-(2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (549 mg, 1,74 mmol) y *tert*-butilato de Na (346 mg, 3,60 mmol) en etil-metilamina (10 ml), se añade Xantphos (106 mg, 0,18 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (47 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agita en un autoclave a 80 °C durante 24 h. La mezcla oscura se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EA (200 ml), se lava tres veces con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice eluyendo con EA que contiene 20% de metanol proporcionando 4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenol (119 mg) como un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+1]<sup>+</sup> = 339,10; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,12 (m, 3 H), 2,26 (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,88-2,98 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H).
- 35
- 40

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

- 50 A una solución de 4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenol (55 mg, 0,163 mmol) en isopropanol (3 ml) y NaOH acuoso 3 N (0,5 ml), se añade (R)-3-cloro-1,2-propandiol (98 mg, 0,894 mmol). La mezcla se agita a 65 °C durante 72 horas antes de que otra porción de (R)-3-cloro-1,2-propandiol (98 mg, 0,894 mmol) se añada. Se mantiene la agitación a 65 °C durante 4 días antes de que una tercera porción de (R)-3-cloro-1,2-propandiol (98 mg, 0,894 mmol) se añada. Después de agitación durante otras 48 horas, la mezcla se diluye con EA (50 ml) y se lava con NaOH acuoso 1 N (10 ml) seguido de solución salina (10 ml), se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa con DCM que contiene 10% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol y 5% de metanol proporcionando (R)-3-(4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-
- 55

metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol (25 mg) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+1]^+ = 413,14$ .

#### Ejemplo 4

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

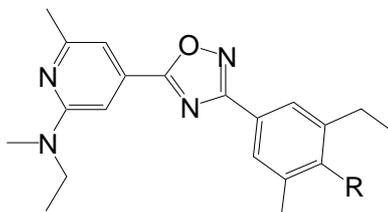
Se prepara (S)-3-(4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga a (R)-3-(4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol empleando (S)-3-cloro-1,2-propandiol; CL-EM:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+1]^+ = 413,18$ .

#### Ejemplo 5

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

A una solución enfriada (0 °C) de 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida (420 mg, 2,16 mmol), ácido 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico (420 mg, 2,16 mmol) y base de Hünig (1,40 g, 10,8 mmol) en DCM (30 ml), se añade PyBOP (1,13 g, 2,16 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluye con EA (200 ml), se lava tres veces con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), se seca empleando  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra proporcionando el intermedio éster de hidroxiamidina como un sólido amarillo beige; CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+1]^+ = 371,09$ . Este material es disuelto en dioxano (60 ml) y la solución resultante se agita a 95 °C durante 4 horas. La mezcla se enfría y el disolvente se retira *in vacuo*. El producto en bruto se purifica mediante MPLC en gel de sílice proporcionando 2-etil-4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol (420 mg) como un sólido marrónáceo; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 353,12$ .

#### Ejemplos 6 y 7



Los siguientes Ejemplos se preparan a partir de 2-etil-4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol de forma análoga a Ejemplos anteriores:

Ejemplo	De forma análoga a Ejemplo	R	CL-EM $t_R$ (min) $[M+H]^+$	
6	3		0,77	427,08
7	4		0,76	427,43

#### Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

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

A una solución de ácido 2-(etil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico (106 mg, 0,459 mmol) y DIPEA (178 mg, 1,38 mmol) en DMF (2 ml) se añade PyBOP (253 mg, 0,486 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 min a 0 °C antes de que se añada éster *tert*-butílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamidilo)-6-metil-fenil]-propiónico (140 mg, 0,459 mmol). Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua (2 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae tres veces con éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran proporcionando el intermedio éster de hidroxiamidina en bruto; CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+1]^+ = 483,22$ . Este material se disuelve en dioxano y luego se

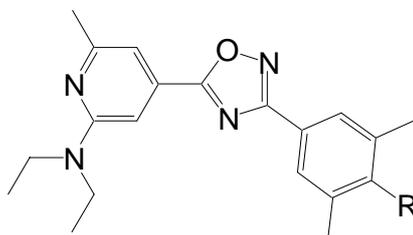
agita a 80 °C durante 15 horas. El disolvente se retira *in vacuo* proporcionando el éster *terc*-butílico de ácido 3-(2-etil-4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico en bruto; CL-EM:  $t_R = 1.03$  min;  $[M+1]^+ = 463,31$ . El éster en bruto se disuelve en HCl 6 N acuoso (10 ml) y se agita a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica mediante TLC preparativa empleando DCM que contiene 11% de metanol como eluyente proporcionando el ácido 3-(2-etil-4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico (5 mg) como una resina amarilla; CL-EM:  $t_R = 0,89$  min;  $[M+1]^+ = 409,19$ .

### Ejemplo 9

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

10 Se obtiene 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (519 mg) como un polvo beige de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (479 mg, 2,30 mmol) y 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (435 mg, 2,42 mmol); CL-EM:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+1]^+ = 353,12$ .

### Ejemplos 10 y 11



15 Los siguientes Ejemplos se preparan a partir de 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol de forma análoga a Ejemplos anteriores:

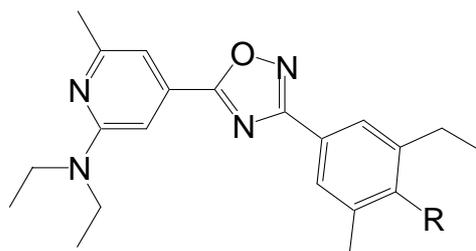
Ejemplo	De forma análoga a Ejemplo	R	CL-EM	
			$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
10	3		0,78	427,09
11	4		0,78	427,07

### Ejemplo 12

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

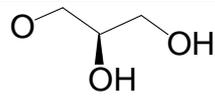
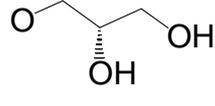
20 Se obtiene 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (309 mg) de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (865 mg, 4,15 mmol) y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (962 mg, 4,91 mmol); CL-EM:  $t_R = 0,87$  min;  $[M+1]^+ = 367,46$ .

### Ejemplos 13 y 14



25 Los siguientes Ejemplos se preparan a partir de 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-

etil-6-metil-fenol de forma análoga a Ejemplos anteriores:

Ejemplo	De forma análoga a Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
13	3		0,81	441,19
14	4		0,81	441,18

### Ejemplo 15

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

Se prepara rac-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+1]<sup>+</sup> = 441,27; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,85 (dd, J = 11,3, 5,5 Hz, 1 H), 3,91 (dd, J = 11,5, 4,3 Hz, 1 H), 3,94-3,99 (m, 2 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

### Ejemplo 16

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

15 a) A una solución de 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (500 mg, 1,36 mmol) en isopropanol (15 ml) y NaOH acuoso 3 N (6 ml), se añade (S)-epiclorohidrina (378 mg, 4,09 mmol). La solución naranja se agita a temperatura ambiente durante 24 horas antes de que se agregue otra porción de (S)-epiclorohidrina. Se mantiene la agitación durante 24 horas, la mezcla se diluye con EA, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 proporcionando la dietil-{4-[3-((R)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-amina (430 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,96 min; [M+1]<sup>+</sup> = 423,21.

20 b) El epóxido anterior es disuelto en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (20 ml) y la solución se agita a 45 °C durante 18 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 5% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol proporcionando el (R)-1-amino-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol (310 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+1]<sup>+</sup> = 440,26.

### Ejemplo 17

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

A una solución de (R)-1-amino-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol (310 mg, 0,705 mmol), ácido glicólico (59 mg, 0,776 mmol) y HOBt (114 mg, 0,846 mmol), se añade clorhidrato de EDC (149 mg, 0,776 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se diluya con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extraiga dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 12% de metanol proporcionando N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-(R)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (296 mg) como un polvo blancuzco; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+1]<sup>+</sup> = 498,19.

### Ejemplo 18

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

**propan-2-ol**

- 5 a) A una solución de 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (110 mg, 0,30 mmol) en THF (9 ml), se añaden PPh<sub>3</sub> (150 mg, 0,57 mmol) y (R)-glicidol (42 mg, 0,57 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C antes de que se añada DEAD (248 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora y luego se calienta a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 proporcionando la dietil-{4-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il)-amina (119 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,95 min; [M+1]<sup>+</sup> = 423,21.
- 10 b) El epóxido anterior es disuelto en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (20 ml) y la solución se agita a 45 °C durante 18 horas. El disolvente se evapora proporcionando el (S)-1-amino-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol en bruto (129 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+1]<sup>+</sup> = 440,30.

**Ejemplo 19****N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-(S)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida**

15 Se prepara N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-(S)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de forma análoga a N-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-(R)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de (S)-1-amino-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+1]<sup>+</sup> = 498,20; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,83 (s a, 1 H), 3,44 (s a, 1 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 3,62 (c, J = 6,8 Hz, 4 H), 3,75-3,94 (m, 3 H), 4,17-4,25 (m, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,05 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

**Ejemplo 20****rac-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol**

25 Se prepara rac-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-dietilamino-6-etil-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+1]<sup>+</sup> = 455,30; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,33 (c, J = 7,3 Hz, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 4 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,84 (dd, J = 11,3, 5,5 Hz, 1 H), 3,88-3,99 (m, 3 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

**Ejemplo 21****4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol**

35 Se prepara 4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol de forma análoga al Ejemplo 2 empleando isopropilmetilamina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+1]<sup>+</sup> = 353,12.

**Ejemplo 22****(S)-3-(4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol**

40 Se prepara (S)-3-(4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 3 a partir de 4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol empleando (S)-3-cloro-1,2-propandiol; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+1]<sup>+</sup> = 427,08.

**Ejemplo 23****2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol**

45 Se obtiene 2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol como un sólido amarillo cristalino de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,88 min; [M+1]<sup>+</sup> = 367,49.

**Ejemplo 24**

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

Se prepara (S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol a partir de 2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenol y (S)-3-cloro-1,2-propandiol de forma análoga al Ejemplo 3; CL-EM:  $t_R = 1,07$  min;  $[M+1]^+ = 441,37$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,24 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,05 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 2,41 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,73 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 2,78 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,81-4,00 (m, 4 H), 4,12-4,21 (m, 1 H), 4,95-5,05 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

**Ejemplo 25 (Ejemplo de referencia)****10 Acido 3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico**

El ácido 3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico (85 mg) se obtiene como un sólido amarillo pálido a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico (102 mg, 0,416 mmol) y éster *terc*-butilíco de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (128 mg, 0,416 mmol) de forma análoga al Ejemplo 8; CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+1]^+ = 423,20$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15-1,26 (m, 9 H), 2,34-2,44 (m, 5 H), 2,55 (s, 3 H), 2,68-2,77 (m, 2 H), 2,90-2,97 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 4,82-4,94 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H).

**Ejemplo 26****20 Acido 3-[3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-propiónico**

A una solución de ácido 3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico (43 mg, 0,101 mmol) y DIPEA (40 mg, 0,304 mmol) en DMF (3 ml) se añade PyBOP (58 mg, 0,111 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 min a 0 °C antes de que se añada éster *terc*-butilíco de  $\beta$ -alanina (20 mg, 0,111 mmol) y se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C. La reacción se detiene con 2 ml de agua y la mezcla se diluye en solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrae tres veces con éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y se secan proporcionando el éster *terc*-butilíco de ácido 3-[3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-propiónico en bruto (46 mg). Este material se disuelve en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 18% de  $NH_3$  7 N en metanol proporcionando el ácido 3-[3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-propiónico (37 mg) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+1]^+ = 494,24$ .

**Ejemplo 27****35 N-(2-amino-etil)-3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionamida**

A una solución de ácido 3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propiónico (41 mg, 0,097 mmol) y DIPEA (38 mg, 0,291 mmol) en DMF (3 ml) se añade PyBOP (56 mg, 0,107 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 min a 0 °C antes de que se añada N-BOC-etilendiamina (17 mg, 0,107 mmol) y se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C. La reacción es detenida con 2 ml de agua y la mezcla se diluye con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrae tres veces con éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran y se secan proporcionando el éster *terc*-butilíco de ácido {2-[3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-etil}-carbámico (44 mg). Este material se disuelve en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 6% de  $NH_3$  7 N en metanol proporcionando la N-(2-amino-etil)-3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionamida (23 mg) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+1]^+ = 465,32$ .

**Ejemplo 28****50 rac-3-(2-etil-4-{5-[2-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol**

Se prepara rac-3-(2-etil-4-{5-[2-etil-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-etil-6-(isopropil-metil-amino)-

isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 455,25$ .

#### Ejemplo 29

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

5 Se prepara rac-3-(2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico y 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+1]^+ = 425,25$ ; RMN de  $^1H$   $\delta$  1,92-2,02 (m, 4 H), 2,35 (s, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 3,42-3,54 (m, 6 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,79-3,90 (m, 2 H), 4,64 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,96 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,77 (s, 2 H).

#### 10 Ejemplo 30

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

15 Se prepara rac-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+1]^+ = 439,24$ ; RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,94-2,02 (tm, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,75 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,43-3,53 (m, 6 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 4,64 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,97 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,78 (s, 2H).

#### Ejemplo 31

20 **rac-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol**

Se prepara rac-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-dimetilamino-6-etil-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+1]^+ = 427,16$ .

#### 25 Ejemplo 32

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

30 A una solución de rac-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol (78 mg, 0,183 mmol) y DIPEA (47 mg, 0,365 mmol) en THF (5 ml) se añade metansulfonilcloruro (23 mg, 0,201 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 3 horas (Mesilato: CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+1]^+ = 505,12$ ) antes de que se añada en  $NH_3$  7 N en metanol (10 ml). La mezcla se agita a 65 °C durante 16 horas. El disolvente se retira *in vacuo* y el producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 5% de metanol y 10% de  $NH_3$  7 N en metanol proporcionando el rac-1-amino-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-2-ol como una resina amarilla. Este material se disuelve en DCM y a la solución se añaden ácido glicólico (29 mg, 0,375 mmol) y DIPEA (70 mg, 0,540 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C antes de que se añada TBTU (71 mg, 0,221 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora antes de que se diluye con EA (100 ml), se lave dos veces con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (25 ml), se seque empleando  $Na_2SO_4$ , se filtre y se concentre. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa con heptano:EA 7:3 proporcionando la rac-N-(3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (32 mg) como una resina amarilla; CL-EM:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+1]^+ = 484,19$ .

#### Ejemplo 33

**rac-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol**

45 Se prepara rac-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-isobutil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-dimetilamino-6-isobutil-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+1]^+ = 455,22$ .

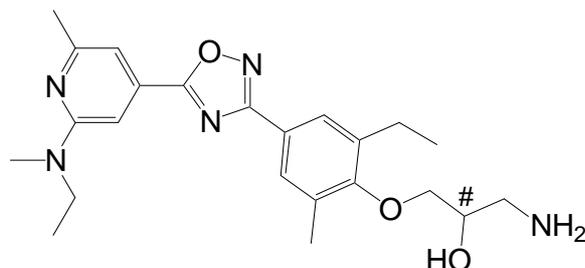
#### Ejemplo 34

**rac-3-(2-etil-4-[5-(2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-**

**propan-1,2-diol**

- 5 Se prepara rac-3-(2-etil-4-{5-[2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+1]^+ = 455,26$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,08–2,19 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,77 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H), 3,45 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,82–3,97 (m, 4 H), 4,13–4,20 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

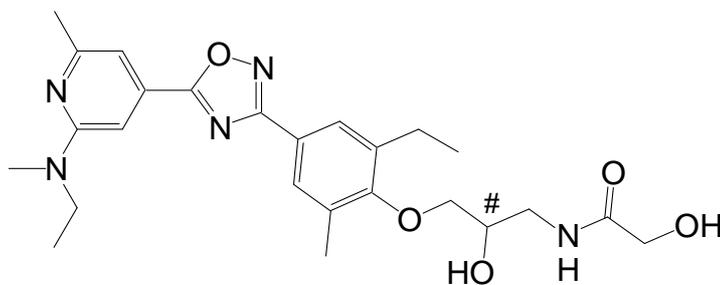
**Ejemplos 35 y 36**



- 10 Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 5 de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 16.

Ejemplo	# Quiralidad	CL-EM*	
		$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
35	R	1,48	425,87
36	S	1,40	425,85

**Ejemplos 37 y 38**



- 15 Los siguientes Ejemplos se preparan inicialmente de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 17 a partir de Ejemplos anteriores.

Ejemplo	A partir de Ejemplo	# Quiralidad	CL-EM*	
			$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
37	35	R	0,95	484,11
38	36	S	0,95	484,07

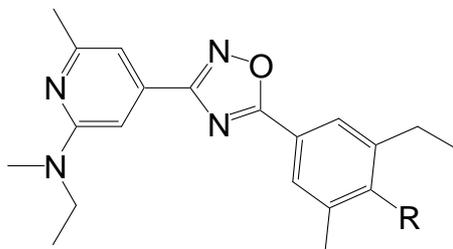
**Ejemplo 37**

- 20 RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,71 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 3,45–3,54 (m, 1 H), 3,66 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,71–3,89 (m, 3 H), 4,13–4,22 (m, 3 H), 6,98 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,39 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H).

**Ejemplo 39**

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

El compuesto del título se obtiene como un aceite amarillo (267 mg) a partir de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (260 mg, 1,44 mmol) y 2-(etil-metil-amino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamida (305 mg, 1,46 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+1]^+ = 353,17$ .

**5 Ejemplos 40 a 45**

Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 39 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
40	3		0,76	427,15
41	4		0,76	427,13
42	16		0,67	426,21
43	16		0,66	426,19
44	17		0,74	484,30
45	17		0,73	484,30

**Ejemplo 41**

- 10 RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,21 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,78 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 3,69 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,81–4,00 (m, 4 H), 4,15–4,21 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

**Ejemplo 46**

- 15 Éster metílico de ácido 1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-carboxílico

Una solución de éster metílico de ácido acetidin-3-carboxílico (40 mg, 0,355 mmol) y dietil-{4-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-amina (300 mg, 0,71 mmol, Ejemplo 18 etapa a) en metanol (5 ml) y trietilamina (0,1 ml) se agita a 60 °C durante 2 días. La mezcla se disuelve con EA y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se recolecta y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (60 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+1]<sup>+</sup> = 538,04; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,71–2,80 (m, 4 H), 3,06 (s, 1 H), 3,35–3,46 (m, 2 H), 3,48–3,54 (m, 2 H), 3,58–3,72 (m, 6 H), 3,75 (s, 3 H), 3,81–3,86 (m, 2 H), 3,93–4,00 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

#### 10 Ejemplo 47

##### **Acido 1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-carboxílico**

Una solución de éster metílico de ácido 1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-carboxílico (60 mg, 0,113 mmol) en metanol (2 ml), THF (2 ml) y solución acuosa 2 M de LiOH (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que la mezcla de reacción se neutralice mediante la adición de ácido fórmico. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa seguida de la precipitación del producto a partir de EA/heptano proporcionando el compuesto del título (7 mg) como un sólido amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+1]<sup>+</sup> = 524,24.

#### Ejemplo 48

##### **Éster metílico de ácido (S)-1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-pirrolidin-2-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 46 empleando éster metílico de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+1]<sup>+</sup> = 552,38.

#### Ejemplo 49

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

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 47 a partir del Ejemplo 48; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+1]<sup>+</sup> = 538,32.

#### Ejemplo 50

##### **Éster metílico de ácido 1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-pirrolidin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 46 empleando éster metílico de ácido pirrolidin-3-carboxílico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+1]<sup>+</sup> = 552,28.

#### Ejemplo 51

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

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 47 a partir del Ejemplo 50; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+1]<sup>+</sup> = 538,21.

#### Ejemplo 52

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

4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol (100 mg, 0,273 mmol, Ejemplo 12) se hace reaccionar con 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ol (54 mg, 0,409 mmol) según las condiciones de Mitsunobu tal como se describe en el Ejemplo 18, etapa a) proporcionando la (4-{3-[4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-iloxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-piridin-2-il)-dietil-amina (65 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,97 min; [M+1]<sup>+</sup> = 481,27. Este material (65 mg, 0,135 mmol) se disuelve en HCl acuoso al 25% (3 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título (23 mg) como un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+1]<sup>+</sup> = 441,24; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,41

(s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,82 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,61 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,78 (dd,  $J = 11,3, 4,8$  Hz, 2 H), 3,84 (dd,  $J = 11,5, 5,0$  Hz, 2 H), 4,11–4,18 (m, 1 H), 7,02 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 53

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

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 52 empleando (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol; CL-EM:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+1]^+ = 455,28$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,15 (s a, 1 H), 2,28–2,35 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,77 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,26 (t a,  $J = 4,3$  Hz, 1 H), 3,64 (c,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 4,00 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 4,05 (d,  $J = 5,5$  Hz, 4 H), 7,02 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

#### Ejemplo 54

##### 15 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etanol

El compuesto del título se prepara mediante la alquilación del compuesto del Ejemplo 12 con 2-bromoetanol de forma análoga al Ejemplo 3; CL-EM:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+1]^+ = 411,01$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,79 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,97–4,05 (m, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

#### Ejemplo 55

##### 20 (4-{3-[4-(2-amino-etoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-piridin-2-il)-dietil-amina

a) A una solución de 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etanol (850 mg, 2,07 mmol) y DIPEA (401 mg, 3,11 mmol) en DCM (20 ml), se añade lentamente metan sulfonilcloruro (285 mg, 2,49 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min antes de que se diluya con EA y se lave con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . El lavado se retroextrae tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan proporcionando éster 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etílico de ácido metansulfónico (925 mg) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+1]^+ = 489,18$ .

b) A una solución del éster de ácido metansulfónico anterior (300 mg, 0,614 mmol) en DMF (5 ml), se añade  $NaN_3$  (200 mg, 3,07 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días antes de que se diluya con EA y se lave con agua seguida de solución salina. Los lavados combinados se retroextraen tres veces con EA, los extractos orgánicos combinados se secan empleando  $MgSO_4$ , se filtran, se concentran y se secan proporcionando la (4-{3-[4-(2-azido-etoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-piridin-2-il)-dietil-amina en bruto (285 mg) como un sólido amarillo; CL-EM:  $t_R = 1,00$  min;  $[M+1]^+ = 436,19$ .

c) A una solución de la azida anterior (285 mg, 0,654 mmol) en THF (15 ml), se añade trifenilfosfina (251 mg, 0,982 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 día antes de que el disolvente se evapore a presión reducida proporcionando el compuesto del título en bruto. Una porción (30 mg) se purifica mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto del título puro como un aceite amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+1]^+ = 410,13$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,75 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,31–3,42 (m, 2 H), 3,62 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,02–4,09 (m, 2 H), 4,77 (s a, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

#### Ejemplo 56

##### 45 N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 55 de forma análoga al Ejemplo 17; CL-EM:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+1]^+ = 468,23$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,74 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,79 (c,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 3,96 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

#### Ejemplo 57

##### 50 2-amino-N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-acetamida

- a) Éster *terc*-butílico de ácido [(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (110 mg) se obtiene como un aceite amarillo a partir del Ejemplo 55 (140 mg, 0,342 mmol) y *terc*-butoxicarbonil glicina (120 mg, 0,684 mmol) siguiendo el procedimiento presentado en el Ejemplo 17; CL-EM:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+1]^+ = 567,31$ .
- 5 b) A una solución de éster *terc*-butílico de ácido [(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (65 mg, 0,115 mmol) en DCM (30 ml), se añade ácido trifluoroacético (262 mg, 2,29 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas antes de que se diluya con EA y se lave con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución salina. El extracto orgánico se seca empleando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 10% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol proporcionando el compuesto del título (32 mg) como una resina amarilla; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+1]^+ = 467,19$ ; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,01 (s a, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,62 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,73-3,80 (m, 2 H), 3,95 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,90 (s a, 1 H).

### 15 Ejemplo 58

#### **N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-2-metilamino-acetamida**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 57 empleando BOC-sarcosina; CL-EM:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+1]^+ = 481,29$ .

### 20 Ejemplo 59

#### **N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-metansulfonamida**

- A una solución de (4-{3-[4-(2-amino-etoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-piridin-2-il)-dietil-amina en bruto (70 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (44 mg, 0,342 mmol) en DCM (2 ml), se añade metan sulfonil cloruro (23 mg, 0,205 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se diluya con EA y se lave con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Los lavados se retroextraen tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando heptano:EA 1:1 proporcionando el compuesto del título (34 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM\*:  $t_R = 1,12$  min;  $[M+1]^+ = 488,05$ ; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,57-3,67 (m, 6 H), 3,99 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2 H), 4,91 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

### Ejemplo 60

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

- 35 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 59 empleando cloruro de dimetilsulfamoilo; CL-EM\*:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+1]^+ = 517,06$ .

### Ejemplo 61

#### **Dietil-(4-{3-[3-etil-5-metil-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-piridin-2-il)-amina**

- 40 Una solución de éster 2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etilico de ácido metansulfónico en bruto (110 mg, 0,225 mmol, Ejemplo 55 etapa a)) en metilamina 8 M en metanol (4 ml) se agita en un vial de vidrio sellado a 70 °C durante 15 horas. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa empleando DCM que contiene 10% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol proporcionando el compuesto del título (93 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM:  $t_R = 0,71$  min;  $[M+1]^+ = 424,19$ .

### 45 Ejemplo 62

#### **2-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etilamino)-etanol**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 61 empleando etanolamina; CL-EM:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+1]^+ = 454,24$ .

**Ejemplo 63****Éster metílico de ácido 1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-acetidin-3-carboxílico**

- 5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 61 empleando éster metílico de ácido acetidin-3-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+1]^+ = 508,27$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 2,92 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 3,40-3,52 (m, 3 H), 3,62 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,70-3,75 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,83 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

**Ejemplo 64**

- 10 **Acido 1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-acetidin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 63 de forma análoga al Ejemplo 47; CL-EM:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+1]^+ = 494,32$ .

**Ejemplo 65**

- 15 **Éster metílico de ácido rac-1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 61 empleando éster metílico de ácido pirrolidin-3-carboxílico; CL-EM:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+1]^+ = 522,20$ .

**Ejemplo 66**

- 20 **Acido rac-1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 65 de forma análoga al Ejemplo 47; CL-EM:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+1]^+ = 508,25$ .

**Ejemplo 67 (Ejemplo de referencia)**

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

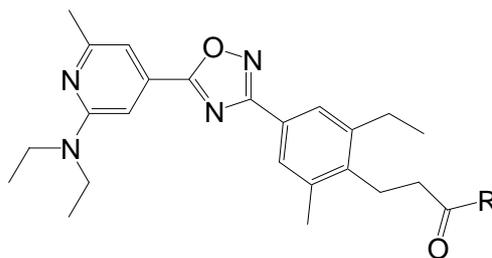
El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8 a partir de ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico y éster *terc*-butílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxycarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+1]^+ = 423,17$ .

**Ejemplo 68**

- 30 **3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida**

El compuesto del título se prepara mediante el acoplamiento del ácido 3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico con etanolamina tal como se describe en el Ejemplo 26 omitiendo el tratamiento con HCl; CL-EM:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+1]^+ = 466,26$ .

- 35 **Ejemplos 69 a 73**



Los siguientes Ejemplos se preparan mediante el acoplamiento de ácido 3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico con los aminoácidos apropiados siguiendo el procedimiento presentado en el Ejemplo 26.

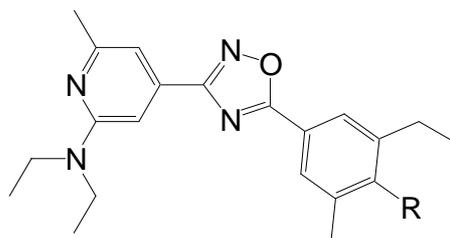
Ejemplo	R	CL-EM	
		t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
69		0,82	480,26
70		0,83	494,26
71		0,82	506,23
72		0,85	520,24
73		0,84	520,26

**Ejemplo 69**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,43–2,48 (m, 5 H), 2,50 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,07–3,14 (m, 2 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 4,12–4,17 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

**Ejemplo 74****4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenol**

El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (589 mg) a partir de ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico (504 mg, 2,80 mmol) y 2-(dietilamino)-N-hidroxi-6-metil-isonicotinamidina (622 mg, 2,80 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,89 min; [M+1]<sup>+</sup> = 367,18.

**Ejemplos 75 a 80**

Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 74 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
75	3		0,79	441,26
76	4		0,79	441,26

(continuación)

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
77	16		0,68	440,28
78	16		0,69	440,27
79	17		0,76	498,20
80	17		0,77	498,21

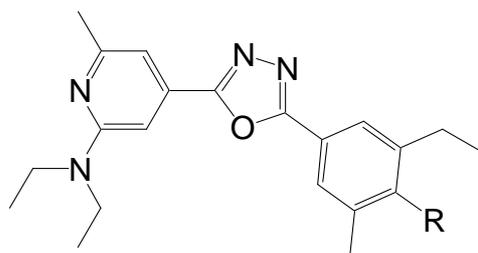
**Ejemplo 78**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,94 (dd, J = 12,5, 7,0 Hz), 3,05 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,89 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,98–4,06 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

**Ejemplo 81****4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol**

- a) A una solución de ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico (1,50 g, 6,13 mmol) y DIPEA (2,38 g, 18,4 mmol) en DCM (25 ml), se añade TBTU (2,16 g, 6,74 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se agregue una solución de hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (3,32 g, 6,13 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se diluya con DCM y se lave con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano proporcionando N'-(2-dietilamino-6-metil-piridina-4-carbonil)-hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (2,1 g) como una goma; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,88 min, [M+1]<sup>+</sup> = no detectable. Este material (2,10 g, 4,42 mmol) se disuelve en THF (40 ml) y se añade el reactivo de Burgess (1,16 g, 4,87 mmol). La mezcla se agita a 110 °C durante 5 minutos sometida a radiación de microondas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter de dietilo y se lava con agua. El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 proporcionando 4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-piridin-2-il]-dietil-amina (1,03 g) como una goma amarillo pálido; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,99 min, [M+1]<sup>+</sup> = 457,27.
- b) A una solución del material anterior (1,03 g, 2,26 mmol) en THF/etanol (20 ml), se añade Pd/C (200 mg, 10% Pd) como una suspensión en etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente sometido a 100000 pascales (1 bar) de H<sub>2</sub> durante 5 horas antes de que el catalizador se retire mediante filtración y el filtrado se concentre. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 proporcionando el compuesto del título (530 mg) como un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,84 min, [M+1]<sup>+</sup> = 367,18.

**Ejemplos 82 a 87**



Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 81 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
82	3		0,76	441,27
83	4		0,76	441,27
84	16		0,67	440,28
85	16		0,67	440,29
86	17		0,74	498,29
87	17		0,74	498,23

#### Ejemplo 82

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,06 (t a, J = 5,3 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,72 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,78 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,63 (c, J = 6,5 Hz, 4 H), 3,81–4,00 (m, 4 H), 4,15–4,22 (m, 1 H), 7,00 (s, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

#### Ejemplo 87

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,76 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,38 (s a, 1 H), 3,50–3,58 (m, 1 H), 3,62 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,77–3,94 (m, 3 H), 4,18–4,26 (m, 3 H), 7,00 (s, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

#### Ejemplo 88

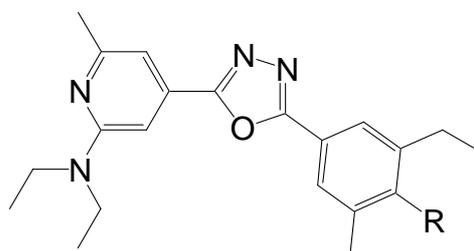
##### 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenol

15 a) A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico N'-(2-dietilamino-6-metil-piridina-4-carbonil)-hidrazida (1,29 g, 2,72 mmol, intermedio del Ejemplo 81 etapa a)) en THF (15 ml), se añade el reactivo de Lawesson (1,21 g, 2,99 mmol). La mezcla se agita a 110 °C durante 15 minutos sometida a

radiación de microondas (300 W, enfriamiento exterior). La mezcla se enfría a temperatura ambiente, diluida con EA (100 ml) y se lava con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x50 ml) seguida de solución salina (1 x 50 ml). El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se seca proporcionando la {4-[5-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-6-metil-piridin-2-il}-diethyl-amina en bruto (2,43 g) como un aceite amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,01 min, [M+1]<sup>+</sup> = 473,20.

b) Una solución de la materia prima anterior (2,43 g, 2,72 mmol) en EA (15 ml) y 33% de HBr en ácido acético (6 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se diluye con EA (20 ml) y 33% de HBr en ácido acético (6 ml) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, luego a 45 °C durante 16 horas seguido de 60 °C durante 16 horas adicionales. La mezcla se diluye con EA (250 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se seca empleando MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante MPLC preparativa en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano proporcionando el compuesto del título (827 mg) como un sólido amarillo; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,90 min, [M+1]<sup>+</sup> = 383,00.

**Ejemplos 89 a 94**



Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 88 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
89	3		0,76	457,25
90	4		0,76	457,25
91	16		0,67	456,25
92	16		0,65	456,24
93	17		0,74	514,20
94	17		0,74	514,18

**Ejemplo 89**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,32 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,12 (s, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,76 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,62 (c,  $J = 6,5$  Hz, 4 H), 3,82–3,98 (m, 4 H), 4,14–4,21 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 94**

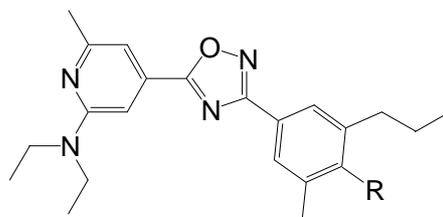
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 1,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,73 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 3,48–3,57 (m, 1 H), 3,61 (c,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 3,74–3,91 (m, 3 H), 4,17–4,24 (m, 3 H), 6,83 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H).

**Ejemplo 95**10 **(S)-1-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-3-metoxi-propan-2-ol**

Una solución de dietil-{4-[3-((S)-3-etil-5-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-amina (100 mg, 0,229 mmol) en NaOMe 5,4 M en metanol (5 ml) se agita a 70 °C durante 72 h. La mezcla se diluye con EA y se lava con agua y solución salina. El extracto orgánico se seca empleando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica en placas de TLC preparativa con heptano:EA 1:1 proporcionando el compuesto del título (91 mg) como un sólido amarillo; CL-EM\*:  $t_R = 1,21$  min,  $[\text{M}+1]^+ = 455,09$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 2,77 (c,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,59–3,70 (m, 6 H), 3,92 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2 H), 4,19–4,27 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 96****4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenol**

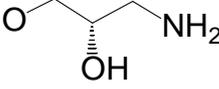
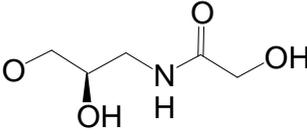
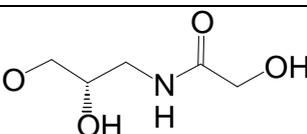
El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (775 mg) a partir de 4,N-dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamidina (1,02 g, 4,90 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (1,00 g, 4,09 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM\*:  $t_R = 1,23$  min;  $[\text{M}+1]^+ = 381,43$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,04 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,74 (h,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,68 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 4,97 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H).

**Ejemplos 97 a 102**

Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 96 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			$t_R$ (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
97	3		1,12*	455,52
98	4		1,12*	455,41
99	16		0,73	454,26

(continuación)

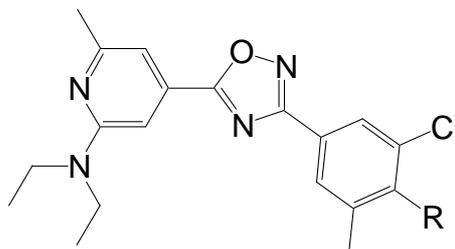
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
100	16		0,73	454,23
101	17		1,04*	512,53
102	17		1,04*	512,50

**Ejemplo 101**

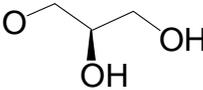
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,68–1,78 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,47–3,57 (m, 4 H), 3,62 (c, J = 6,8 Hz, 4 H), 3,76–3,93 (m, 3 H), 4,17–4,24 (m, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,06 (t a, J = 5,0 Hz), 7,09 (s, 1 H), 7,86 (s, 2 H).

5 **Ejemplo 103****2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol**

El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (991 mg) a partir de 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina (0,82 g, 4,09 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (1,00 g, 4,09 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,88 min; [M+1]<sup>+</sup> = 373,13; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,16 (t, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,58 (c, J = 6,8 Hz, 4 H), 6,98 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 9,97 (s a, 1 H).

**Ejemplos 104 a 109**

Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 103 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
104	3		1,08*	447,08

(continuación)

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
105	4		1,08*	447,12
106	16		1,07*	446,07
107	16		0,70	446,22
108	17		1,01*	504,06
109	17		1,01*	504,09

**Ejemplo 105**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,83–3,94 (m, 2 H), 4,09–4,14 (m, 2 H), 4,15–4,22 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H).

**Ejemplo 109**

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,17 (s a, 1 H), 3,52–3,58 (m, 1 H), 3,62 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,72 (s a, 1 H), 3,77–3,85 (m, 1 H), 3,97–4,03 (m, 1 H), 4,03–4,08 (m, 1 H), 4,17–4,26 (m, 3 H), 6,97 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,15 (t a, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

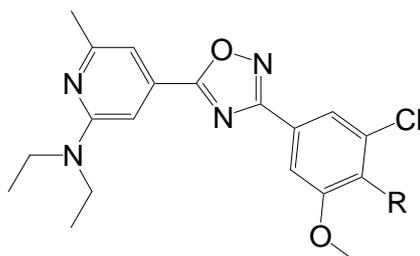
**Ejemplo 110****{4-[3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-dietil-amina**

- 10 El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (1,72 g) a partir de 4-amino-3-cloro-N-hidroxi-5-metil-benzamidina (1,21 g, 6,06 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (1,52 g, 5,77 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,90 min; [M+1]<sup>+</sup> = 372,09; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 4,37 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H).

**15 Ejemplo 111****2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenol**

- 20 El compuesto del título se obtiene como un sólido amarillo (675 g) a partir de 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina (785 mg, 3,62 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (900 mg, 3,43 mmol) de forma análoga al procedimiento presentado en el Ejemplo 5; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,86 min; [M+1]<sup>+</sup> = 389,06; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 4,06 (s, 3 H), 6,17 (s a, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

**Ejemplos 112 a 117**



Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 111 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
112	3		0,78	463,16
113	4		0,78	463,15
114	16		0,68	462,16
115	16		0,68	462,16
116	17		0,76	520,16
117	17		0,76	520,18

#### Ejemplo 115

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,49 (s, 3 H), 2,89–3,01 (m, 2 H), 3,62 (c, J = 6,5 Hz, 4 H), 3,94–4,10 (m, 5 H), 4,22–4,30 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

#### Ejemplo 116

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,72 (s a, 1 H), 3,46–3,58 (m, 2 H), 3,63 (c, J = 6,8 Hz, 4 H), 3,71–3,80 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,14 (s a, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 4,24 (dd, J = 9,8, 3,8 Hz, 1 H), 6,97–7,03 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

#### Ejemplo 118

**rac-3-(2,6-dicloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-propan-1,2-diol**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de 4-aliloxi-3,5-dicloro-N-hidroxi-benzamidina y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,81 min; [M+1]<sup>+</sup> = 467,02; RMN de <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,04 (t a, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 3,63 (c, *J* = 6,8 Hz, 4 H), 3,82–3,96 (m, 2 H), 4,17–4,26 (m, 2 H), 4,27–4,34 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H).

**Ejemplo 119 (Ejemplo de referencia)**

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

- 5 El compuesto del título se obtiene (135 mg) de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de 4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamidina (123 mg, 0,674 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (150 mg, 0,613 mmol); CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,75 min; [M+1]<sup>+</sup> = 355,12.

**Ejemplo 120 (Ejemplo de referencia)**

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

- 10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 119 de forma análoga al Ejemplo 4; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,71 min; [M+1]<sup>+</sup> = 429,18; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,49 (s, 3 H), 3,62 (c, *J* = 6,8 Hz, 4 H), 3,78–3,86 (m, 1 H), 3,88–3,94 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 4,14–4,22 (m, 3 H), 6,63–6,69 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H).

**Ejemplo 121 (Ejemplo de referencia)**

- 15 **{4-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-dietil-amina**

El compuesto del título se obtiene (125 mg) de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-hidroxi-2,4-dimetoxi-benzamidina (110 mg, 0,562 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (125 mg, 0,511 mmol); CL-EM\*: *t<sub>R</sub>* = 1,12 min; [M+1]<sup>+</sup> = 369,09; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,49 (s, 3 H), 3,61 (c, *J* = 6,8 Hz, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

**Ejemplo 122 (Ejemplo de referencia)**

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

- 25 El compuesto del título se obtiene (122 mg) de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de 2-cloro-4,N-dihidroxi-benzamidina (800 mg, 4,29 mmol) y ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico (1,13 g, 4,29 mmol); CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,82 min; [M+1]<sup>+</sup> = 359,04.

**Ejemplo 123 (Ejemplo de referencia)**

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

- 30 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 122 de forma análoga al Ejemplo 4; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,75 min; [M+1]<sup>+</sup> = 427,13; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,03 (s a, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,62 (s a, 1 H), 3,62 (c, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 3,77–3,84 (m, 1 H), 3,86–3,93 (m, 1 H), 4,12–4,22 (m, 3 H), 6,96–7,02 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

**Ejemplo 124 (Ejemplo de referencia)**

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

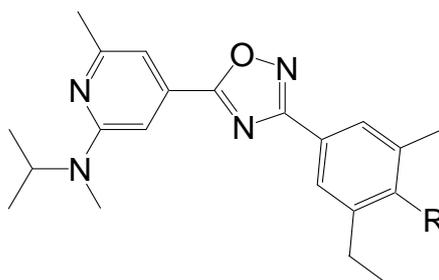
- 35 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-(dietilamino)-6-metil-isonicotínico y 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metil-benzamidina; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,75 min; [M+1]<sup>+</sup> = 413,26; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,64 (c, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 3,67–3,77 (m, 2 H), 3,99–4,09 (m, 2 H), 4,16 (dd, *J* = 9,5, 4,3 Hz, 1 H), 6,95–7,00 (m, 2 H), 7,06 (d, *J* = 3,3 Hz, 2 H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H).

**Ejemplo 125 (Ejemplo de referencia)**

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

- 40 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 32 a partir del Ejemplo 124; CL-EM: *t<sub>R</sub>* = 0,73 min; [M+1]<sup>+</sup> = 470,27; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H), 2,45 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,44 (dd, *J* = 13,8, 6,5 Hz, 1 H), 3,58–3,67 (m, 5 H), 4,04 (s, 2 H), 4,05–4,15 (m, 3 H), 6,94–6,99 (m, 2 H), 7,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H).

- 45 **Ejemplos 126 a 130**



Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir del Ejemplo 23.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
126	3		0,81	441,27
127	16		0,71	440,28
128	16		0,71	440,26
129	17		0,78	498,23
130	17		0,78	498,21

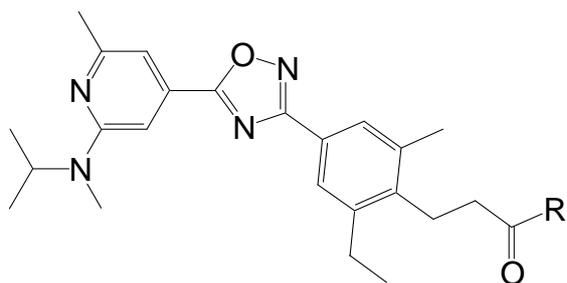
#### Ejemplo 127

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,35 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,14–3,33 (m, 2 H), 3,84–3,92 (m, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,25–4,35 (m, 1 H), 4,97 (hept, J = 6,5 Hz), 5,58 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

#### Ejemplo 130

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,93 (s, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 3,45–3,57 (m, 2 H), 3,76–3,93 (m, 3 H), 4,17–4,24 (m, 3 H), 4,93–5,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

#### Ejemplos 131 a 132



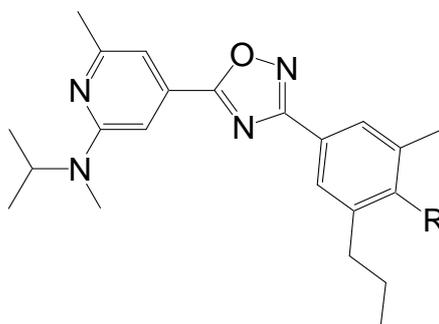
Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 25 de forma análoga al Ejemplo 68.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
131		0,87	436,26
132		0,81	466,24

#### Ejemplo 131

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,34–2,40 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,07–3,14 (m, 2 H), 4,95–5,05 (m, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

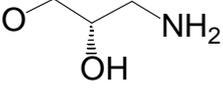
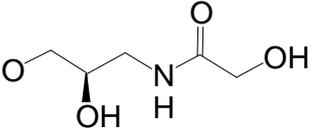
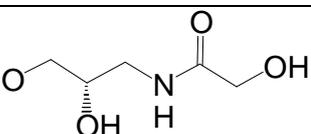
#### Ejemplos 133 a 139



10 Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-metil-5-propil-benzamidina.

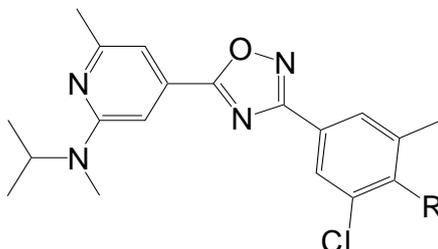
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
133	5	OH	1,21*	381,44
134	3		0,83	455,25
135	4		0,83	455,27
136	16		0,73	454,15

(continuación)

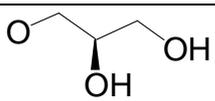
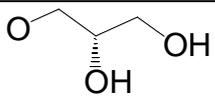
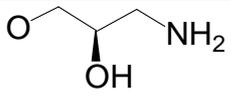
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
137	16		0,73	454,33
138	17		1,04*	512,55
139	17		1,04*	512,55

**Ejemplo 133**

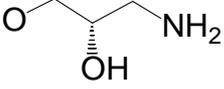
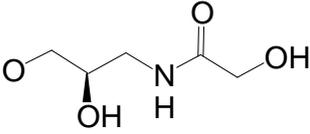
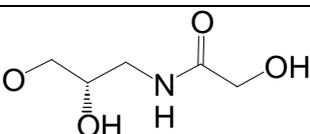
RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,54–1,65 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,64 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 4,91–5,02 (m, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H).

**5 Ejemplos 140 a 146**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
140	5	OH	0,88	373,11
141	3		1,08*	447,08
142	4		1,08*	447,04
143	16		1,00	446,07

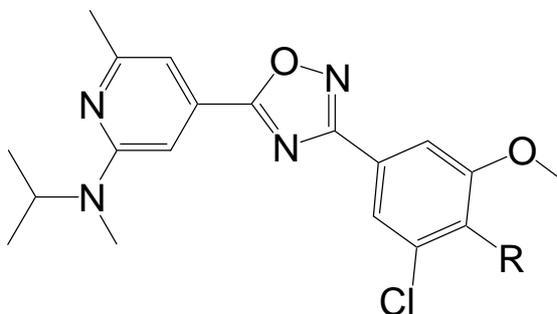
(continuación)

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
144	16		1,07*	446,07
145	17		0,77	504,23
146	17		1,00*	504,06

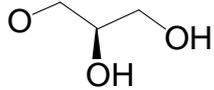
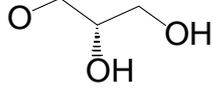
**Ejemplo 146**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 2,42 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,04 (s a, 1 H), 3,53–3,62 (m, 1 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,77–3,85 (m, 1 H), 3,96–4,03 (m, 1 H), 4,03–4,08 (m, 1 H), 4,19–4,26 (m, 3 H), 4,93–5,04 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,12 (t a, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

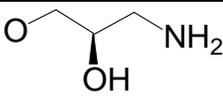
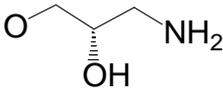
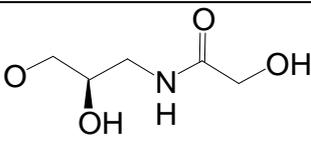
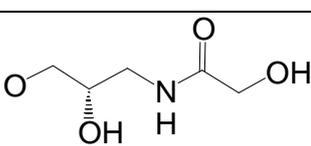
**5 Ejemplos 147 a 153**



Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina.

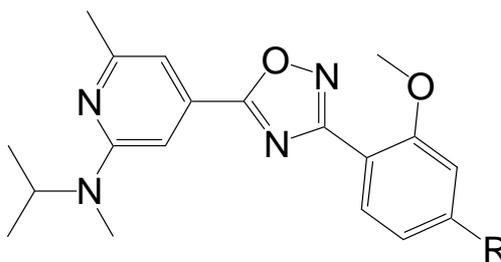
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
147	5	OH	0,85	389,06
148	3		0,78	463,14
149	4		0,78	463,16

(continuación)

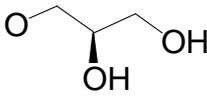
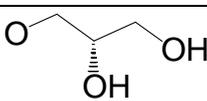
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM t <sub>R</sub> (min) [M+H] <sup>+</sup>	
150	16		0,68	462,18
151	16		0,68	462,12
152	17		0,79	519,96
153	17		0,79	519,96

**Ejemplo 149**

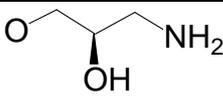
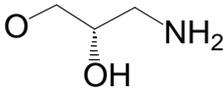
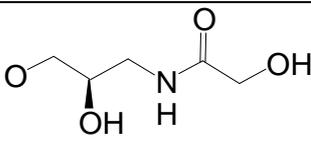
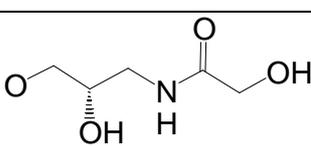
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 2,21 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,36 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 3,76–3,90 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,06–4,18 (m, 2 H), 4,35 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,95–5,06 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

5 **Ejemplos 154 a 160 (Ejemplos de referencia)**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-2-metoxi-benzamidina.

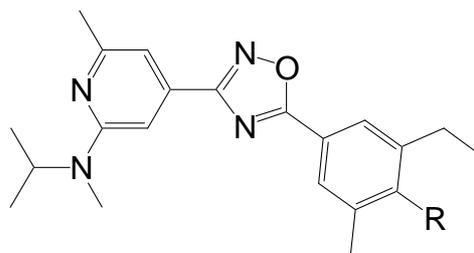
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM t <sub>R</sub> (min) [M+H] <sup>+</sup>	
154	5	OH	0,75	355,14
155	3		0,71	429,25
156	4		0,71	429,24

(continuación)

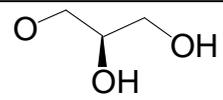
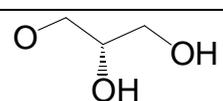
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
157	16		0,64	428,16
158	16		0,64	428,23
159	17		0,70	486,28
160	17		0,71	486,28

**Ejemplo 158**

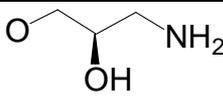
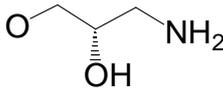
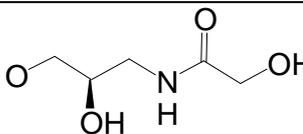
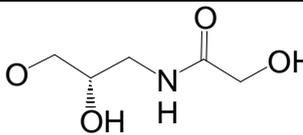
RMN de <sup>1</sup>HN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,91 (dd, J = 12,8, 7,0 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 3,05 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,96–4,05 (m, 4 H), 4,06–4,13 (m, 2 H), 4,94–5,04 (m, 1 H), 6,62–6,70 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 9,3 Hz, 1 H).

5 **Ejemplos 161 a 167**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de N-hidroxi-2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotinamidina y ácido 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzoico.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
161	5	OH	0,88	367,16
162	3		0,78	441,27
163	4		0,78	441,27

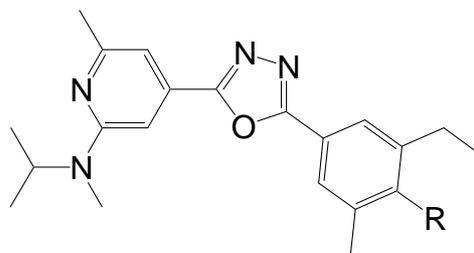
(continuación)

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
164	16		0,72	440,30
165	16		0,72	440,30
166	17		0,77	498,22
167	17		0,77	498,21

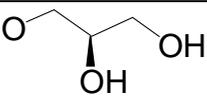
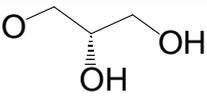
**Ejemplo 162**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,07 (s a, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,72 (s a, 1 H), 2,79 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,82–4,01 (m, 4 H), 4,14–4,22 (m, 1 H), 5,00 (hept, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

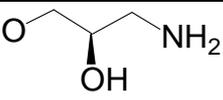
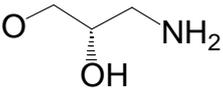
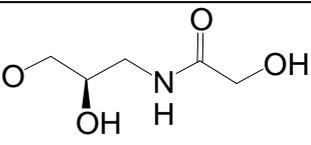
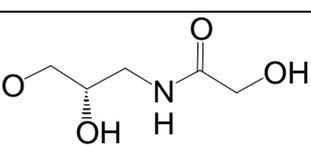
5 **Ejemplos 168 a 174**



Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico e hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico.

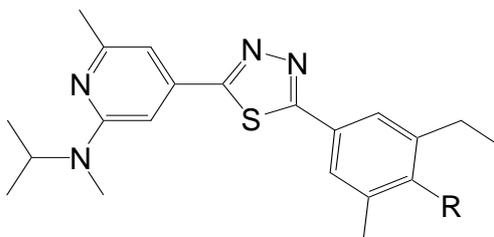
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
168	81	OH	0,87	367,50
169	3		0,76	441,26
170	4		0,75	441,25

(continuación)

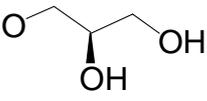
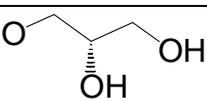
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM t <sub>R</sub> (min) [M+H] <sup>+</sup>	
171	16		0,67	440,27
172	16		0,67	440,29
173	17		0,73	498,26
174	17		0,74	498,23

**Ejemplo 174**

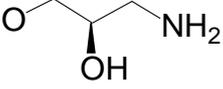
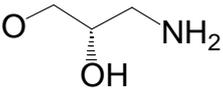
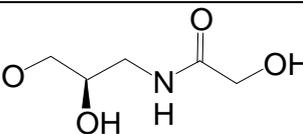
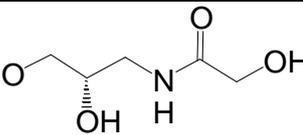
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,44 (s a, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,77 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,32 (s a, 1 H), 3,50–3,58 (m, 1 H), 3,77–3,95 (m, 3 H), 4,19–4,27 (m, 3 H), 4,96–5,05 (m, 1 H), 6,98 (s a, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

5 **Ejemplos 175 a 181**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico e hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico.

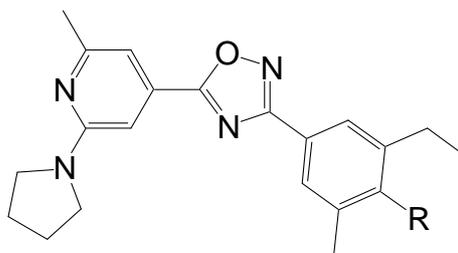
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM t <sub>R</sub> (min) [M+H] <sup>+</sup>	
175	88	OH	0,86	383,15
176	3		0,77	457,26
177	4		0,78	457,28

(continuación)

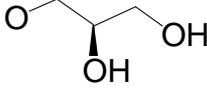
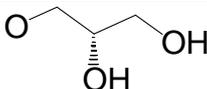
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
178	16		0,68	456,25
179	16			
180	17		0,93*	514,10
181	17		0,76	514,21

**Ejemplo 179**

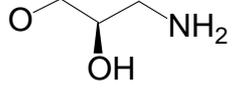
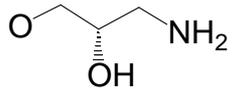
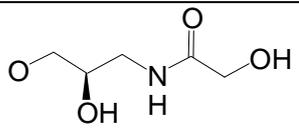
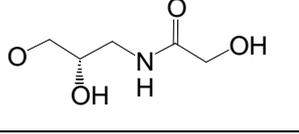
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,38 (s a, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,76 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,89–2,97 (m, 4 H), 3,04 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,85–3,89 (m, 2 H), 3,97–4,04 (m, 1 H), 4,99 (hept, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H).

5 **Ejemplos 182 a 188**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-metil-6-pirrolidin-1-il-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamida.

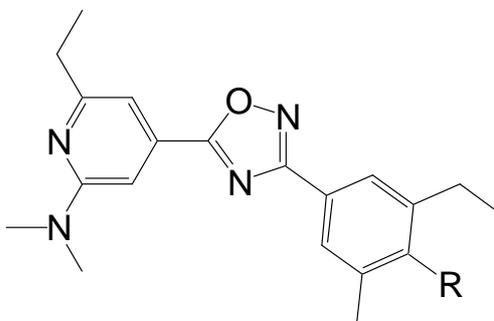
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
182	5	OH	1,12*	365,07
183	3		1,02*	439,03
184	4		1,02*	439,01

(continuación)

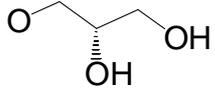
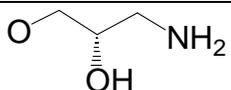
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
185	16		1,11*	438,08
186	16		1,10*	438,05
187	17		0,94*	496,02
188	17		0,94*	496,02

**Ejemplo 188**

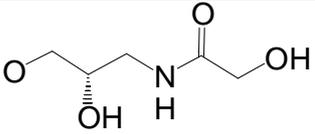
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 2,02–2,11 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,12 (s a, 1 H), 3,48–3,61 (m, 6 H), 3,75–3,93 (m, 3 H), 4,16–4,24 (m, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,07–7,15 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

**5 Ejemplos 189 a 192**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-etil-6-(dimetilamino)-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
189	5	OH	0,88	353,14
190	4		0,78	427,09
191	16		0,68	426,13

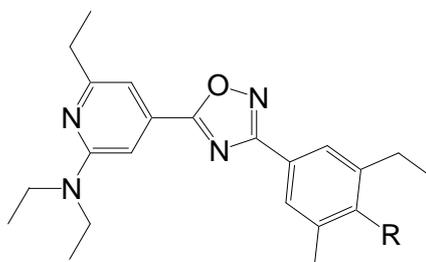
(continuación)

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
192	17		0,75	484,24

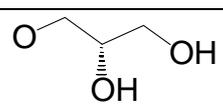
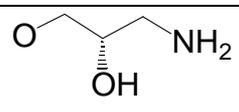
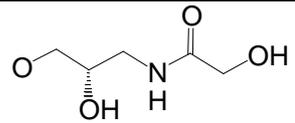
**Ejemplo 192**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,70–2,83 (m, 4 H), 3,19 (s, 6 H), 3,47–3,55 (m, 1 H), 3,74–3,92 (m, 4 H), 4,16–4,23 (m, 3 H), 7,06 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,22 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

5

**Ejemplos 193–196**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-etil-6-(diethylamino)-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina.

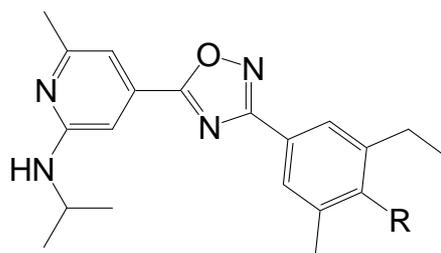
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
193	5	OH	0,96	381,15
194	4		0,87	455,23
195	16		0,75	454,28
196	17		0,82	512,33

**Ejemplo 193**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,30–1,39 (m, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 2,70–2,81 (m, 4 H), 3,63 (c, J = 6,8 Hz, 4 H), 5,00 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H)

**Ejemplos 197 a 204**

10



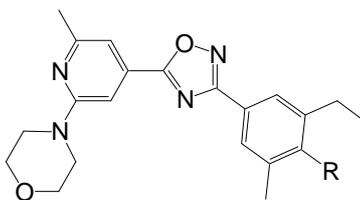
Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-metil-6-(isopropilamino)-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina o éster *terc*-butílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
197	5	OH	0,85	353,16
198	3		0,78	427,17
199	4		0,79	427,17
200	16		0,69	426,24
201	16		0,69	426,21
202	17		0,75	484,31
203	17		0,75	484,32
204 <sup>**</sup>	8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	0,84	409,18
<sup>**</sup> Ejemplo de referencia				

#### 5 Ejemplo 204

RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,36–2,43 (m, 8 H), 2,74 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,90–2,98 (m, 2 H), 4,03–4,13 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 12,28 (s).

#### Ejemplos 205 a 211



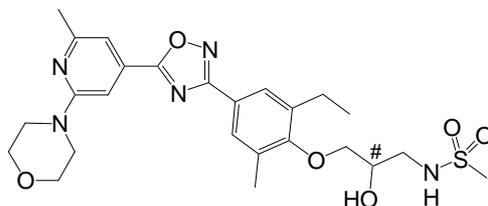
Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-metil-6-morfolin-4-il-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamida.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
205	5	OH	0,98	381,15
206	3		0,89	455,26
207	4		0,88	455,27
208	16		0,77	454,28
209	16		0,77	454,28
210	17		0,85	512,28
211	17		0,85	512,27

#### Ejemplo 207

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,08 (s a, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,73 (s, 1 H), 2,77 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,62–3,70 (m, 4 H), 3,81–3,99 (m, 8 H), 4,13–4,21 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

#### Ejemplos 212 y 213

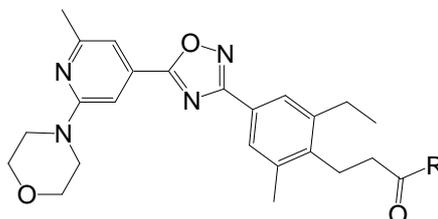


- 10 Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga al Ejemplo 59 a partir de Ejemplos anteriores.

Ejemplo	A partir de Ejemplo	# quiralidad	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
212	208	R	0,92	532,23
213	209	S	0,92	532,23

**Ejemplo 214 (Ejemplo de referencia)****Acido 3-{2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propiónico**

5 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8 a partir de ácido 2-metil-6-morfolin-4-il-isonicotínico y éster *tert*-butílico de ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,98 min; [M+1]<sup>+</sup> = 437,25.

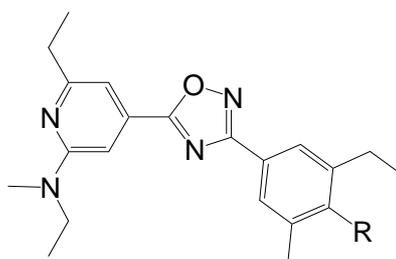
**Ejemplos 215 a 218**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir del Ejemplo 214.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
215	68		0,96	450,20
216	68		0,88	480,32
217	27		0,77	479,29
218	26		0,89	508,27

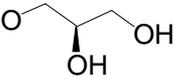
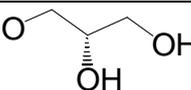
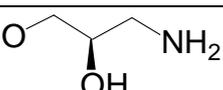
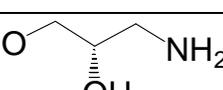
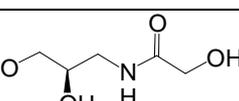
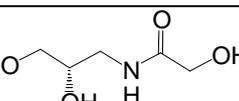
**10 Ejemplo 216**

RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,23–2,30 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,75 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,86–2,93 (m, 2 H), 3,11–3,18 (m, 2 H), 3,39–3,44 (m, 2 H), 3,54–3,61 (m, 4 H), 3,70–3,77 (m, 4 H), 4,60 (s a, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,92 (t, J = 5,3 Hz, 1 H).

**Ejemplos 219 a 225**

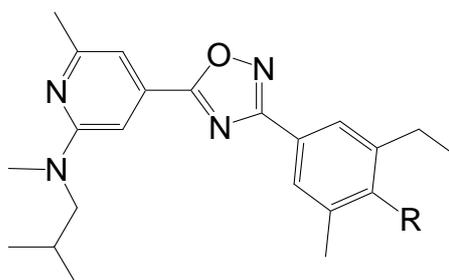
15

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-etil-6-(etil-metil-amino)-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina.

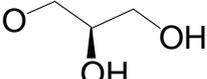
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
219	5	OH	0,91	367,18
220	3		1,09*	441,03
221	4		1,09*	441,03
222	16		0,92*	440,06
223	16		0,93	439,81
224	17		1,02*	498,02
225	17		1,02*	498,03

**Ejemplo 225**

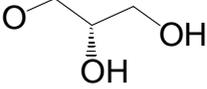
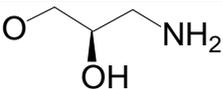
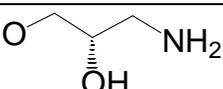
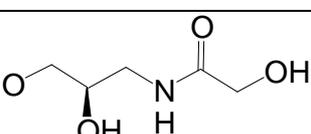
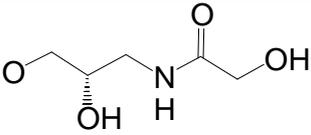
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,27–1,37 (m, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 2,68–2,81 (m, 4 H), 3,13 (s, 3 H), 3,51 (m, 2 H), 3,68 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,73–3,90 (m, 3 H), 4,14–4,21 (m, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,34 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

**5 Ejemplos 226 a 232**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-isonicotínico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina.

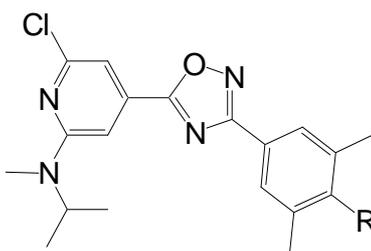
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
226	5	OH	1,24*	381,18
227	3		1,12*	455,14

(continuación)

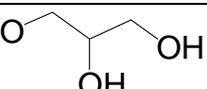
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
228	4		1,13*	455,13
229	16		0,74	454,31
230	16		0,74	454,31
231	17		1,06*	512,14
232	17		1,06*	512,14

**Ejemplo 226**

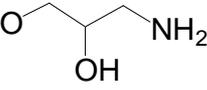
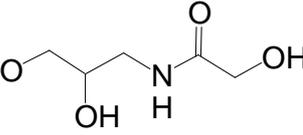
RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,02–2,13 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,68 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,44 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 8,94 (s a, 1 H).

**5 Ejemplos 233 a 235**

Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir de ácido 2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-isonicotínico y 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
233	1		1,09	447,22

(continuación)

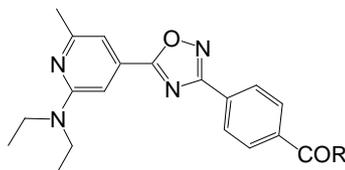
Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
234	32		0,82	445,34
235	32		1,05	504,16

**Ejemplo 235**

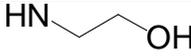
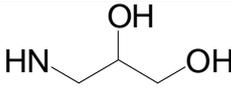
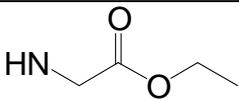
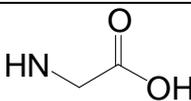
5 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,37 (s, 6 H), 2,96 (s, 3 H), 3,47 (dd, J = 13,6, 7,3 Hz, 1 H), 3,66 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1 H), 3,82–3,90 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 4,10–4,17 (m, 1 H), 4,84–4,93 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,76 (s, 2 H).

**Ejemplo 236 (Ejemplo de referencia)****Acido 4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico**

10 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 8 a partir de éster etílico de ácido 4-(N-hidroxicarbamidoil)-benzoico y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico a excepción de que en la etapa final, el éster etílico se corta en condiciones básicas (NaOH acuoso 3 N en THF); CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,7 min; [M+1]<sup>+</sup> = 353,09; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 3,58 (c, J = 6,5 Hz, 4 H), 7,00 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H).

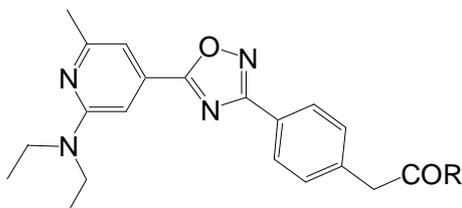
**Ejemplos 237 a 240**

15 Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 236 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
237	68		0,71	396,14
238	68		0,70	426,10
239	26		0,82	438,18
240	26		0,73	410,15

**Ejemplo 241 (Ejemplo de referencia)****Acido {4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-acético**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de ácido [4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acético y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+1]^+ = 367,13$ .

5 **Ejemplos 242 a 244**

Los siguientes Ejemplos se preparan a partir del Ejemplo 241 de forma análoga a Ejemplos anteriores.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			$t_R$ (min)	$[M+H]^+$
242	68		0,71	410,11
243	68		0,74	450,17
244	68		0,75	464,23

**Ejemplo 242**

10 RMN de  $^1H$  ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  1,16 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 3,15 (c,  $J = 5,5$  Hz, 2 H), 3,42 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,58 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 4,69 (s a, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,49 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 8,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 8,14 (t a,  $J = 5,0$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 245 (Ejemplo de referencia)****{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol**

15 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-benzamidina y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+1]^+ = 339,11$ .

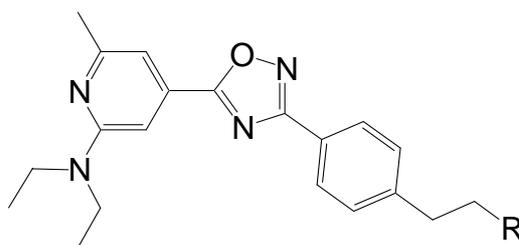
**Ejemplo 246 (Ejemplo de referencia)****2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etanol**

20 El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-benzamidina y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 1,07^*$  min;  $[M+1]^+ = 353,11$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,98 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 3,95 (c,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,41 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H), 8,15 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H).

**Ejemplo 247****{4-[3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-dietil-amina**

25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 246 a través de una mesilación y sustitución con azida seguida de la reacción de Staudinger tal como se describe para el Ejemplo 55; CL-EM:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+1]^+ = 352,11$ ; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,86 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 3,06 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,38 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 8,13 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H).

**Ejemplos 248 y 249**



Los siguientes Ejemplos se preparan de forma análoga a Ejemplos anteriores a partir del Ejemplo 246.

Ejemplo	Preparado de forma análoga al Ejemplo	R	CL-EM	
			t <sub>R</sub> (min)	[M+H] <sup>+</sup>
248	17		0,89	410,15
249	59		0,81	430,14

#### Ejemplo 249

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,45–3,54 (m, 2 H), 3,63 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 4,25 (t a, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2 H).

#### Ejemplo 250

##### 2-(2-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil)-etilamino)-etanol

10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 246 de forma análoga al Ejemplo 55 mediante la reacción del intermedio mesilato con etanolamina en vez de azida de sodio; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,16\* min; [M+1]<sup>+</sup> = 396,11; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 1,90 (s a, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,83 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,88–2,94 (m, 2 H), 2,95–3,02 (m, 2 H), 3,58–3,70 (m, 6 H), 7,01 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2 H).

#### Ejemplo 251

15 **Éster etílico de ácido (2-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil)-etilamino)-acético**

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 246 de forma análoga al Ejemplo 55 mediante la reacción del intermedio mesilato con éster etílico de glicina en vez de azida de sodio; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,69 min; [M+1]<sup>+</sup> = 438,20.

#### Ejemplo 252

##### Acido (2-(4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil)-etilamino)-acético

20 El compuesto del título se obtiene como un clorhidrato luego del tratamiento del Ejemplo 251 con HCl 4 N en dioxano; CL-EM: t<sub>R</sub> = 0,67\* min; [M+1]<sup>+</sup> = 410,11; RMN de <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,67 (c, J = 7,0 Hz, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 2 H).

#### Ejemplo 253 (Ejemplo de referencia)

25 **Dietil-[6-metil-4-[3-(4-propoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-il]-amina**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-hidroxi-4-propoxi-benzamidina y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM: t<sub>R</sub> = 1,41\* min; [M+1]<sup>+</sup> = 367,09.

#### Ejemplo 254 (Ejemplo de referencia)

**{4-[3-(2,3-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il}-dietil-amina**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-hidroxi-2,3-dimetoxi-benzamidina y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 1,16^*$  min;  $[M+1]^+ = 369,03$ .

**Ejemplo 255 (Ejemplo de referencia)****5 rac-1-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etan-1,2-diol**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 1 a partir de N-hidroxi-4-vinil-benzamidina y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,69$  min,  $[M+1]^+ = 369,11$ .

**Ejemplo 256****10 rac-1-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol**

El Ejemplo 255 se transforma en el mesilato correspondiente y luego se hace reaccionar con etanolamina de forma análoga a los procedimientos presentados en el Ejemplo 55 proporcionando el compuesto del título;  $t_R = 0,61$  min,  $[M+1]^+ = 412,18$ .

**Ejemplo 257****15 rac-N-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-2-hidroxi-etil)-metansulfonamida**

Ejemplo 255 se transforma en el mesilato correspondiente y luego se hace reaccionar con sal metan sulfonamida de potasio de forma análoga a los procedimientos presentados en el Ejemplo 55 proporcionando el compuesto del título;  $t_R = 0,73$  min,  $[M+1]^+ = 446,14$ .

**20 Ejemplo 258****N-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-fenil}-acetamida**

El compuesto del título se prepara de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de N-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-acetamida y ácido 2-dietilamino-6-metil-isonicotínico; CL-EM:  $t_R = 0,81$  min.  $[M+1]^+ = 394,15$ ; RMN de  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,73 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,63 (c,  $J = 6,8$  Hz, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 7,08-7,16 (m, 2 H), 8,03-8,09 (m, 2 H), 8,13-8,21 (m, 1 H).

**Ejemplo 259: Ensayo GTP $\gamma$ S para determinar los valores EC<sub>50</sub>**

Los ensayos de unión GTP $\gamma$ S se llevan a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200  $\mu$ l, empleando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor recombinante humano S1P1. Las condiciones de ensayo son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de MgCl<sub>2</sub> (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), 1  $\mu$ M de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM de  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo se disuelven y diluyen en 100% de DMSO y se pre-incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos en 150  $\mu$ l del tampón de ensayo anterior, en ausencia de  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S. Después de la adición de 50  $\mu$ l de  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S, el ensayo es incubado durante 1 hora a temperatura ambiente. El ensayo es terminado mediante transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) empleando un cosechador de células de Packard Biosciences y las placas se lavan con 10 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (70%/30%) enfriado a hielo, se secan, se sellan en el extremo inferior y después de la adición de 25  $\mu$ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, número de orden 6013621), sellado en la parte superior. Se mide el  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S unido a la membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

EC<sub>50</sub> es la concentración de agonista que induce un 50% de la unión específica máxima de  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S. La unión específica se determina mediante la resta de la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unido a la placa Multiscreen en presencia de 10  $\mu$ M de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia del agonista en el ensayo. Las actividades agonísticas (valores EC<sub>50</sub>) de 206 desde los 258 compuestos ejemplificados han sido medidas (los compuestos de los Ejemplos 16, 18, 35, 36, 39, 48, 74, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 96, 99, 100, 106, 107, 119, 122, 136, 137, 143, 144, 154, 161, 168, 171, 172, 175, 182, 185, 186, 191, 195, 197, 200, 201, 205, 222, 223, 229, 230 y 234 no se han medido). Los compuestos de los Ejemplos 34, 90, 176, 178, 179, 208 y 209 presentan valores de EC<sub>50</sub> mayores que 10  $\mu$ M. Todos los demás compuestos presentan valores de EC<sub>50</sub> en el intervalo de 0,1 hasta 9180 nM con un promedio de 344 nM. Las actividades agonísticas de algunos compuestos de fórmula (I) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	EC <sub>50</sub> [nM]
15	1,2
17	1,3
21	3,6
22	0,7
26	2,6
32	1,2
66	6,2
79	1,4
87	3,4
109	0,5
116	2,0
130	0,1
139	2,0
146	0,8
159	5,1
192	0,2
198	2,4
203	0,5
232	4,1

**Ejemplo 260: Evaluación de la eficacia *in vivo***

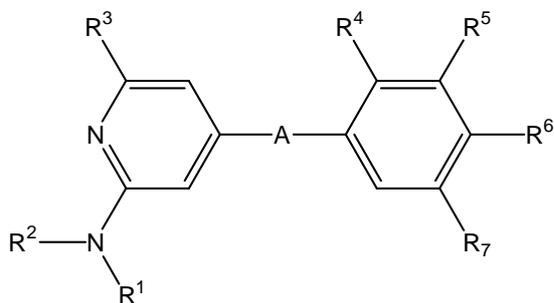
- 5 La eficacia de los compuestos de fórmula (I) se evalúa mediante la medición de los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de fórmula (I) a ratones Wistar macho normotensos. Los animales se alojan en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y tienen libre acceso a comida normal para ratas y a agua potable. La sangre se recolecta antes y 3, 6 y 24 horas después de la administración del fármaco. La sangre completa se somete a hematología empleando un sistema de hematología Advia (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).
- 10 Todos los datos se presentan como promedio  $\pm$  SEM. Los análisis estadísticos se llevan a cabo mediante análisis de la varianza (ANOVA) empleando *Statistica* (StatSoft) y el procedimiento Student–Newman–Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechaza cuando  $p < 0,05$ .
- 15 Como un ejemplo, La Tabla 2 muestra el efecto sobre las cuentas de linfocitos 6 horas después de la administración oral de 10 mg/kg de algunos compuestos de fórmula (I) a ratones Wistar macho normotensos en comparación con un grupo de animales tratados solo con vehículo. Las cuentas de lifocitos 6 horas después de la administración oral se han medido para 39 de los 258 compuestos ejemplificados y están en el intervalo del –82% al –48% con un promedio del –65%.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Cuentas de linfocitos
11	$-70 \pm 2\%$
24	$-72 \pm 1\%$
80	$-68 \pm 2\%$
94	$-75 \pm 6\%$
97	$-73 \pm 2\%$
149	$-82 \pm 2\%$
188	$-76 \pm 1\%$
199	$-72 \pm 3\%$
235	$-70 \pm 2\%$

REIVINDICACIONES

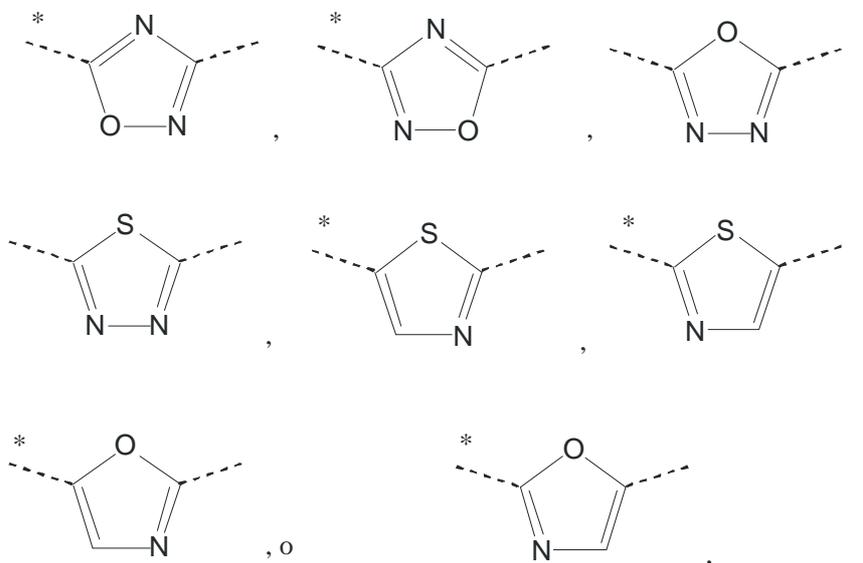
1.- Compuestos de fórmula (I),



Fórmula (I)

5 en la que

A representa



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

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

10  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ; o

$R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidina, piperidina, o morfolina;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , o cloro;

$R^4$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxilo  $C_{1-3}$ , o halógeno;

15  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxilo  $C_{1-3}$ , o halógeno;

$R^6$  representa  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{CO}-\text{NHR}^{61}$ , 1-(3-carboxi-acetidinil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-acetidinil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -

20  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ , hidroxilo, hidroxil-alcoxilo  $C_{2-5}$ , di-(hidroxil-alquil  $C_{1-4}$ )-alcoxilo  $C_{1-4}$ , 2,3-dihidroxil-propoxilo, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, 2-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxilo, -

25  $\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ , 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxilo, 3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxil-3-[(éster alquílico  $C_{1-5}$  de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-$

$\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ ,  $-\text{NHCO}-\text{R}^{61}$ , o  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{61}$ ;

$\text{R}^{61}$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, carboximetilo, (alquil  $\text{C}_{1-5}$ -carboxi)metilo, 2-carboxietilo, 2-(alquil  $\text{C}_{1-5}$ -carboxi)etilo, o 2-aminoetilo;

$\text{R}^{62}$  representa hidrógeno, metilo, o etilo;

5  $\text{R}^{63}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , metilamino, etilamino, o dimetilamino;

$\text{R}^{64}$  representa hidroxil- $\text{C}_{1-2}$ -alquilo, o  $\text{R}^{65}\text{R}^{66}\text{N}-\text{C}_{1-2}$ -alquilo;

$\text{R}^{65}$  y  $\text{R}^{66}$  representan de manera independiente hidrógeno, o metilo;

$k$  representa el entero 1, 2, o 3;

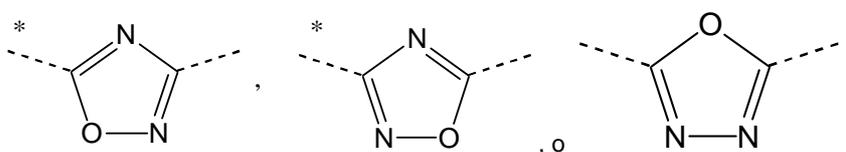
$m$  representa el entero 1 o 2;

10  $n$  representa 0, 1, o 2; y

$\text{R}^7$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o halógeno;

y sales de los mismos.

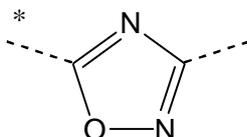
2.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que A representa



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

y sales de los mismos.

3.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que A representa



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

20 y sales de los mismos.

4.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en los que  $\text{R}^1$  representa metilo o etilo;

y sales de los mismos.

25 5.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en los que  $\text{R}^2$  representa alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

y sales del mismo.

6.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en los que  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

y sales del mismo.

30 7.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en los que  $\text{R}^5$  representa metilo, o etilo; y  $\text{R}^7$  representa metilo;

y sales de los mismos.

35 8.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que  $\text{R}^6$  representa  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$ ,  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$ , 1-(3-carboxi-acetidinil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-acetidinil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ , hidroxilo, hidroxil-alcoxilo  $\text{C}_{2-5}$ , di-(hidroxil-alquil  $\text{C}_{1-4}$ )-alcoxilo  $\text{C}_{1-4}$ , 2,3-dihidroxi-propoxilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxilo,  $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ , 2-[(ácido acetidin-3-carboxilic)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico  $\text{C}_{1-5}$  de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico  $\text{C}_{1-5}$  de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi,  $-\text{OCH}_2-$

40

5 CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 3-[(ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido acetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C<sub>1-5</sub> de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxilo, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHSO<sub>2</sub>R<sup>63</sup>, -OCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>, o -NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>;

y sales de los mismos.

9.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R<sup>6</sup> representa -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, 2,3-dihidroxi-propoxilo, o -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>;

10 y sales de los mismos.

10.- Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en los que R<sup>6</sup> representa 2,3-dihidroxi-propoxilo, o -OCH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-NHCOR<sup>64</sup>;

y sales de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 (S)-3-(4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol;

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

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

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

y sales del mismo.

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

- 5 4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenol;  
 ácido 3-[3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenil)-propionilamino]-propiónico;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-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-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 N-[(R)-3-(2-etil-4-{3-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-[(S)-3-(2-etil-4-{3-[2-(etil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;  
 ácido 1-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-acetidin-3-carboxílico;  
 ácido 1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-pirrolidin-3-(S)-carboxílico;
- 20 ácido 1-(2-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-etil)-pirrolidin-3-(R)-carboxílico;  
 ácido (3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil)-propionilamino)-acético;
- 25 ácido 3-(3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil)-propionilamino)-propiónico;  
 (R)-3-{4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-((R)-3-{4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 N-((S)-3-{4-[3-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;  
 N-((S)-3-{4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 (R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;  
 N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- {4-[3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-piridin-2-il]-dietil-amina;
- (R)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- 5 (S)-3-{2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- (S)-1-amino-3-(2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-2-ol;
- N-((R)-3-(2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-((S)-3-(2-cloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- (S)-3-{2,6-dicloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- (R)-3-{2,6-dicloro-4-[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-propan-1,2-diol;
- 15 N-[(R)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 3-(2-etil-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 20 2-hidroxi-N-[(S)-2-hidroxi-3-(4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-metil-6-propil-fenoxi)-propil]-acetamida;
- (R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 25 (S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- N-[(R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 30 (R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 35 (R)-1-amino-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-2-ol;
- (S)-1-amino-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-propan-2-ol;
- N-[(R)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-[(S)-3-(2-cloro-4-[5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- (R)-3-(2-etil-4-[3-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 45 N-[(S)-3-(2-etil-4-[3-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(isopropil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il})-6-metil-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-((R)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(2-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(4-[5-(2-dimetilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 (S)-3-(4-[5-(2-dietilamino-6-etil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;(R)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- 15 N-((R)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-((S)-3-(2-etil-4-[5-(2-isopropilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(R)-3-(2-etil-4-{5-[2-etil-6-(etil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-etil-6-(etil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- N-[(S)-3-(2-etil-4-{5-[2-(isobutil-metil-amino)-6-metil-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;
- 25 (S)-3-(4-{5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (R)-3-(4-{5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol;
- (S)-N-[3-(4-{5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida; y
- 30 (R)-N-[3-(4-{5-[2-cloro-6-(isopropil-metil-amino)-piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-2-hidroxi-acetamida;

y sales del mismo.

- 13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-(3-(4[5-(2-dietilamino-6-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi)-(S)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida o una sal del mismo.
- 35 14.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso como medicamento.
- 40 16.- Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.
- 45 17.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmones, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped ocasionadas por el trasplante de células madre;

síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades post–infecciosas autoinmunes incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; cánceres sólidos y metástasis de tumores.

5