

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 526**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2016 PCT/US2016/035482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16196771**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2016 E 16729454 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3303330**

54 Título: **Agonistas de APJ de 4-hidroxi-3-(heteroaril)piridin-2-ona para su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares**

30 Prioridad:

03.06.2015 US 201562170215 P

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

31.01.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, JAMES A.;
KIM, SOONG-HOON;
LAWRENCE, R. MICHAEL;
MYERS, MICHAEL C.;
CHAO, HANNGUANG J.;
PHILLIPS, MONIQUE y
JIANG, JI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 739 526 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas de APJ de 4-hidroxi-3-(heteroaril)piridin-2-ona para su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos novedosos de 4-hidroxi-3-(heteroaril)piridin-2-ona, y análogos de estos, que son agonistas de APJ, composiciones que los contienen y métodos para su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica y afecciones relacionadas.

10 **Antecedentes de la invención**

La insuficiencia cardíaca (HF) y las complicaciones asociadas constituyen una carga médica principal en países desarrollados con una prevalencia estimada de 5.700.000 solo en los Estados Unidos de América (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). A pesar de los avances considerables en las últimas dos décadas, el pronóstico permanece negativo, con tasas de supervivencia de solo ~50 % en 5 años de diagnóstico (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Además de la baja tasa de supervivencia, la calidad de vida deficiente y las recurrentes hospitalizaciones constituyen una clara necesidad médica no satisfecha de desarrollo de opciones de tratamiento novedosas.

HF es un síndrome clínico que se caracteriza por la incapacidad del corazón de proporcionar el suministro suficiente de sangre y oxígeno para cumplir con las demandas metabólicas de los órganos en el cuerpo. Los síntomas principales asociados a HF incluyen disnea como consecuencia de edema pulmonar, fatiga, tolerancia reducida al ejercicio y edemas de extremidades inferiores. La etiología de HF es muy compleja y tiene múltiples factores de riesgo asociados y causas potenciales.

Entre las causas principales de HF se encuentran la arteriopatía coronaria y la isquemia cardíaca, el infarto de miocardio agudo, las miocardiopatías intrínsecas y la hipertensión no controlada crónica. HF se puede desarrollar de manera grave (insuficiencia funcional posterior a infarto de miocardio) o como afección crónica, caracterizada por la reestructuración de tejido cardíaco inadapta da a largo plazo, hipertrofia y disfunción cardíaca (por ejemplo, debido a hipertensión a largo plazo no controlada). De acuerdo con los criterios de diagnóstico y el tipo de disfunción ventricular, HF se clasifica en dos grupos principales, HF con "fracción de eyección reducida" (HFrEF) o HF con "fracción de eyección preservada" (HFpEF). Ambos tipos se asocian a signos y síntomas similares, pero difieren en el tipo de deficiencia funcional ventricular (Borlaug, B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

El receptor de APJ (APLR) y su ligando peptídico endógeno apelina se consideraron como moduladores importantes de la función cardiovascular y candidatos para la intervención terapéutica en HF (para una reseña, véase Japp, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

Gran cantidad de pruebas de modelos de enfermedad preclínicos y pacientes humanos con insuficiencia cardíaca consideraron la apelina y el agonista de APJ como beneficiosos en el marco de la HF. Los ratones que carecen de genes apelina o APJ tienen contractilidad de miocito deficiente (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Los ratones *knockout* (KO) para apelina desarrollan una disfunción cardíaca progresiva con el paso del tiempo y son más susceptibles a HF en el modelo de constricción transaórtica (TAC) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). La deficiencia funcional en HF crónica es el resultado de la demanda prolongada en el corazón y se asocia a la reestructuración cardíaca inadapta da, que se manifiesta mediante hipertrofia cardíaca, aumento de la inflamación y fibrosis intersticial, que con el tiempo producen una disminución del rendimiento cardíaco.

La administración en dosis única de apelina aumenta el gasto cardíaco en roedores en condiciones normales y también en modelos de insuficiencia cardíaca (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). El aumento del gasto cardíaco surge como resultado del aumento directo de la contractilidad cardíaca y la reducción de la resistencia vascular periférica en los lechos arterial y venoso (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). La reducción de la resistencia vascular produce una reducción de la carga previa y la carga posterior en el corazón y, por ende, una reducción de la carga de trabajo (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003)). De manera similar a los estudios en roedores, la infusión en dosis única de apelina en sujetos humanos sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca produce respuestas hemodinámicas similares con el aumento del gasto cardíaco y de la respuesta vasodilatadora en arterias periféricas y coronarias (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Los mecanismos subyacentes de la acción inótropa de apelina no se entienden con claridad, pero parecen ser distintos de los agonistas β 1-adrenérgicos que se usan clínicamente (dobutamina) debido a la falta de aumento de la frecuencia cardíaca. La acción vasodilatadora de apelina está mediada principalmente por vías de óxido nítrico sintasa endotelial (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). La apelina se induce en condiciones hipóxicas, promueve la angiogenia, y se demostró que limita el tamaño del infarto en modelos de isquemia-revascularización

(Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

Además de los estudios antes mencionados que evalúan la administración en dosis única de apelina, varios estudios demostraron los efectos beneficiosos de la administración prolongada de apelina en varios modelos de roedores crónicos de HF, que incluyen el modelo de angiotensina II, el modelo TAC y el modelo de rata Dahl sensible a la sal (Siddiquee, K. et al., *J. Hypertens.*, 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., *Nature*, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., *Circ. J.*, 76(1):137-144 (2012)). En estos estudios, la infusión prolongada de apelina redujo la hipertrofia cardíaca y la fibrosis cardíaca, y se asoció a la mejora del rendimiento cardíaco.

También surgen pruebas genéticas de que los polimorfismos en el gen APJ se asocian a la progresión lenta de HF (Sarzani, R. et al., *J. Card. Fail.*, 13(7):521-529 (2007)). De manera importante, si bien la expresión de APJ y apelina puede reducirse o variar considerablemente con la progresión de HF, los efectos hemodinámicos cardiovasculares de apelina se mantienen en pacientes con HF desarrollada y que reciben tratamiento de referencia (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Knappe *et al.*, "Chinolizine und Indolizine, XIV 1 Umlagerungen von Heterocyclen, X 2 Ringumwandlungen von I-Acyl-2-hydroxy-4-chinolizinonen, Monatshefte für Chemie, Vol. 114: 485-493 (1983) analiza transformaciones de anillo de 1-acil-2-hidroxi-4-quinolizinonas. Cao Jiangang *et al.*, "Targeting Drugs to APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases", *Current Drug Targets*, Vol. 16 (2): 148-155 (2015) divulga agonistas de APJ.

Los documentos WO 2006/123165 y WO 2005/097750 divulgan respectivamente inhibidores de Hsp90 y poly(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). El documento WO 2013/164769 divulga moduladores de la actividad del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC).

En resumen, existe una cantidad significativa de pruebas que indican que el agonismo del receptor de APJ cumple una función cardioprotectora en HF y tendría potenciales beneficios en pacientes con HF. La corta semivida de apelina en circulación limita su utilidad terapéutica, y en consecuencia, existe la necesidad de agonistas del receptor de APJ con perfil farmacocinético y de señalización mejorado, a la vez que mantiene o mejora los efectos beneficiosos del agonista de APJ endógeno apelina.

Síntesis de la invención

La presente invención proporciona compuestos de 4-hidroxilpiridin-2-ona y sus análogos, que son útiles como agonistas de APJ, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a APJ, tales como insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, miocardiopatía, diabetes y afecciones relacionadas, que incluyen, entre otras, síndrome coronario agudo, isquemia miocárdica, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/revascularización, angina, enfermedad renal, síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a APJ.

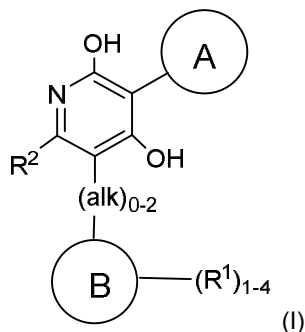
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más de otros agentes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes luego de analizar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

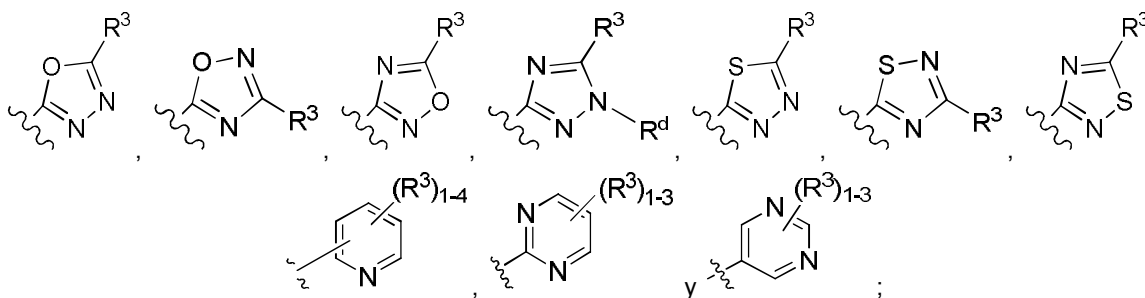
En un primer aspecto, la presente descripción provee, entre otros, un compuesto de la Fórmula (I):



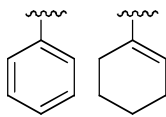
5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, en donde:

alk es C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e;

10 el anillo A se selecciona independientemente de:



15 el anillo B se selecciona independientemente de:



y heteroarilo de 6 miembros;

20 R¹ se selecciona independientemente de: halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

25 R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno sustituido con 0-3 R^e y C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e; en donde los átomos de carbono, salvo el que está unido al anillo de C₁₋₅ alquilo y los grupos unidos a este, se pueden reemplazar por O, N y S;

R³ se selecciona independientemente de:

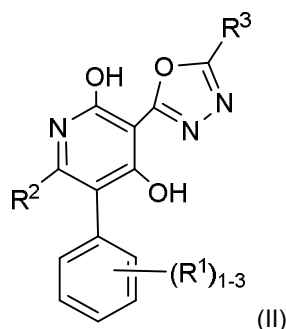
- 30 (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
 (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
 (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O) C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 35 (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
 (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵ y
 (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵;

40 R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

- 5 R^6 se selecciona independientemente de: H, halógeno, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
- 10 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;
- 15 R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
- 20 R^c se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} -alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} -alquinilo sustituido con 0-5 R^e , C_{3-6} -carbociclilo y heterociclilo;
- 25 R^d se selecciona independientemente de H y C_{1-4} -alquilo sustituido con 0-5 R^e ;
- R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^f , C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
- R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} -alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C_{3-6} cicloalquilo y fenilo, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4} -alquilo;
- n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y
p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En un segundo aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (II):



- 30 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

35 R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e y C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e ;

40 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenilo y C_{3-6} cicloalquilo; en donde los átomos de carbono, salvo el que está unido al anillo de C_{1-5} alquilo y los grupos unidos a este, se reemplazan por O, N y S;

R^3 se selecciona independientemente de:

- 45 (1) $-(CR^4R^4)_nC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,
- (3) $-(CR^4R^4)_nC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (6) $-(CR^4R^4)_nR^5$,
- (7) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$ y
- (8) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

50 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^5 se selecciona independientemente de: $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

55 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, =O, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con

0-3 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n.C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

5 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n.C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

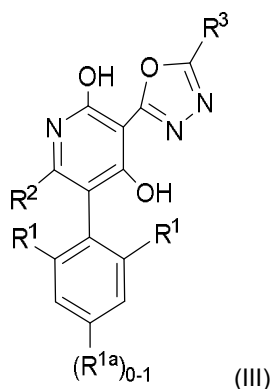
10 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^f, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, -(CH₂)_n.C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n.C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n.arilo, -(CH₂)_n.heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C₃₋₆ cicloalquilo y fenilo;

n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3 y

15 p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En un tercer aspecto, la presente descripción provee un compuesto de la Fórmula (III):



20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance del primer o segundo aspecto, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC₁₋₄ alquilo;

25 R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C₁₋₂ alquilo;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alquenilo y C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ se selecciona independientemente de:

- 30 (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
 (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
 (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O) C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 35 (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
 (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵ y
 (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵;

40 R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n.arilo, -(CH₂)_n.C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n.heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

45 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n.C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n.C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

50 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n.C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n.C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n.C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n.arilo, -(CH₂)_n.heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

y
n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

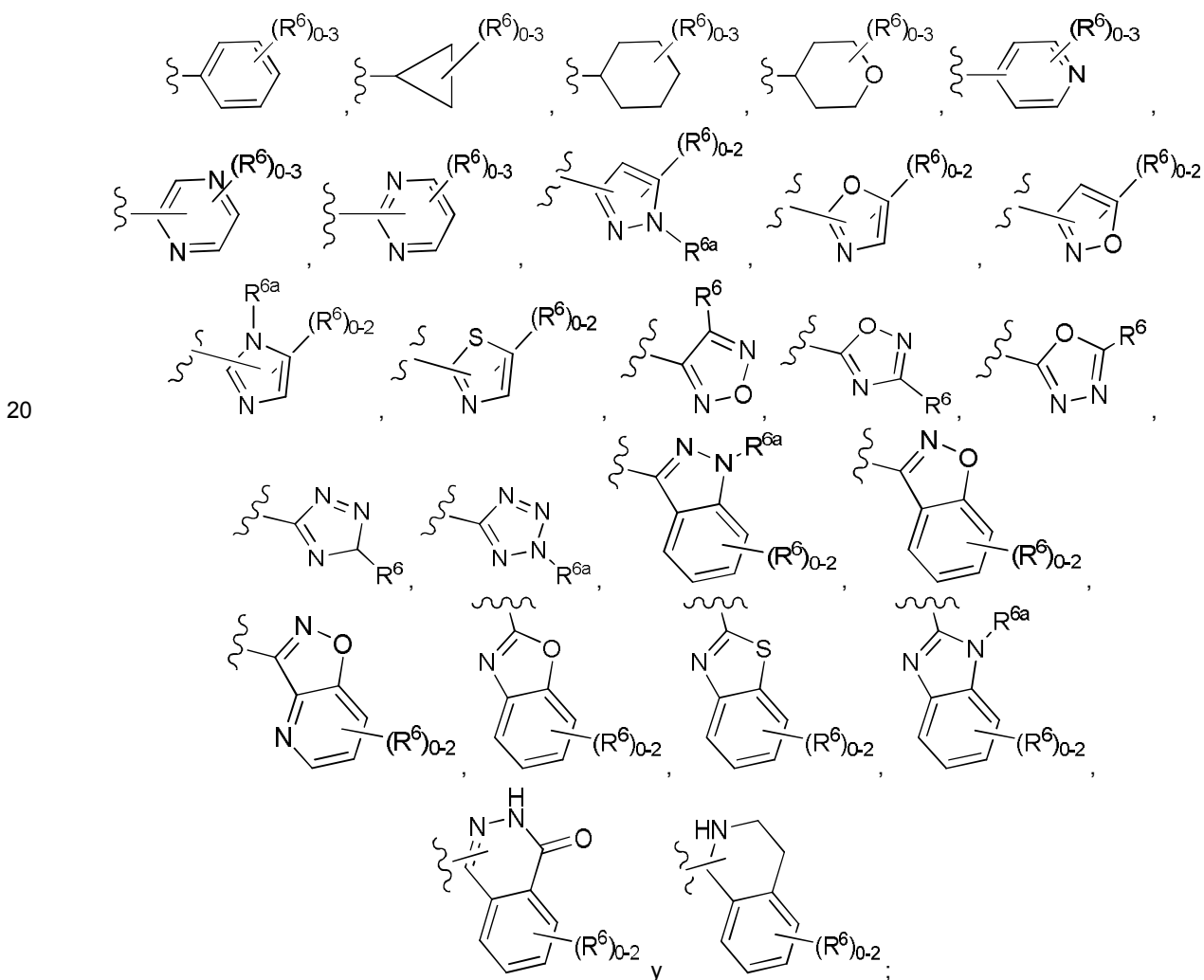
5 En un cuarto aspecto, la presente descripción provee un compuesto de la Fórmula (III), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspecto, en donde:

R³ se selecciona independientemente de:

- 10 (1) $-(CR^4R^4)_n-R^5$,
(2) $-(CR^4R^4)_n-OR^5$ y
(3) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$;

15 R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃ y CH₃; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo;

R⁵ se selecciona independientemente de:



25 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH₃, arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

30 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

y
n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

En un quinto aspecto, la presente descripción provee un compuesto de la Fórmula (III), o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspecto, en donde:

5 R^3 se selecciona independientemente de:

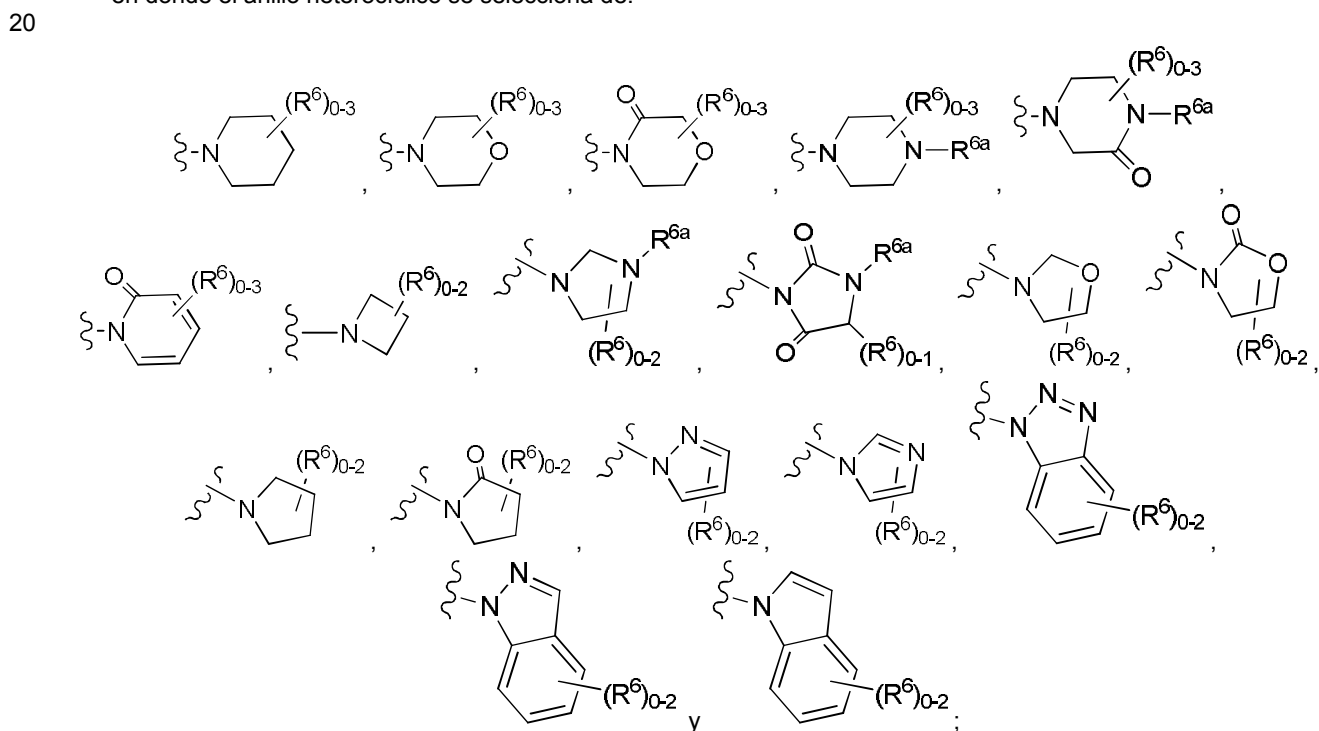
- (1) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,
- (2) $-(CR^4R^4)_nC(=O)NR^aR^a$,

10 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 y CH_3 ; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

15 R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e , en donde el anillo heterocíclico se selecciona de:



R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

30 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

En un sexto aspecto, la presente descripción provee un compuesto de las Fórmula (III), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

35 R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C_{1-2} alquilo;

R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alqueno y C_{3-6} cicloalquilo; y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

40 R^3 se selecciona independientemente de:

- (1) $-(CH_2)_nC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ,
- (2) $-(CH_2)_nNR^aR^a$,
- (3) $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$,
- (4) $-(CH_2)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e , y

45

(5) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo;

R^5 se selecciona independientemente de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

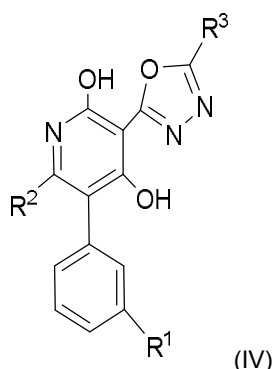
R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

y
n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

15 En un séptimo aspecto, la presente descripción provee un compuesto de la Fórmula (IV):



20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, dentro del alcance del primer y segundo aspecto, en donde:

R^1 se selecciona independientemente de: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_2 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y ciclopropilo;

R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-4} alqueno, C_{3-6} cicloalquilo y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;

R^3 se selecciona independientemente de:

(1) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ,

(2) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{R}^a$,

(3) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

(4) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ,

(5) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ,

(6) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-R}^5$,

(7) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-OR}^5$ y

(8) $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo;

R^5 se selecciona independientemente de: arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

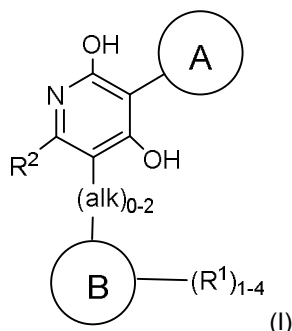
R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ;

y
n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos o un

estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

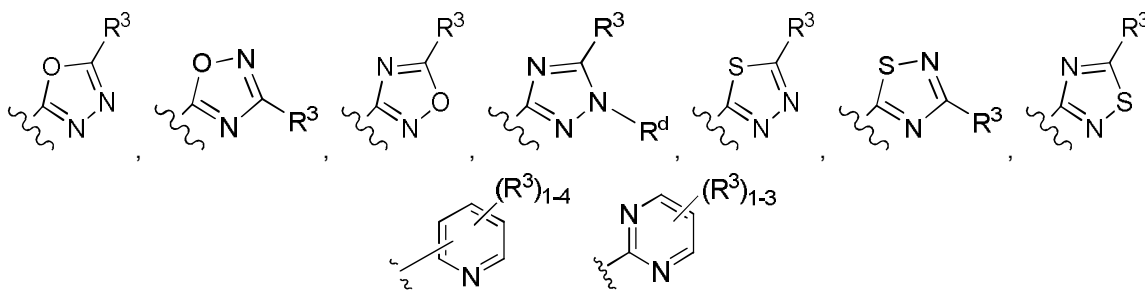
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (I):



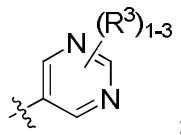
5

o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

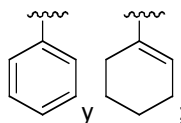
- 10 alk es C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e;
el anillo A se selecciona independientemente de:



15 y



el anillo B se selecciona independientemente de:



20

R¹ se selecciona independientemente de: halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

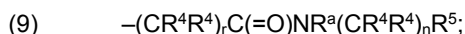
25

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno sustituido con 0-3 R^e y C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S;

30

R³ se selecciona independientemente de:

- 35
- (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
 - (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
 - (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
 - (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵,
 - (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y



R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

R⁶ se selecciona independientemente de: H, halógeno, =O, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclico sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclico sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbociclico sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclico sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbociclico sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclico sustituido con 0-5 R^e;

R^c se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, C₃₋₆ carbociclico y heterociclico;

R^d se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^f, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclico, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅ alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C₃₋₆ cicloalquilo y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C₁₋₄ alquilo;

n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

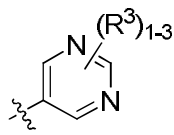
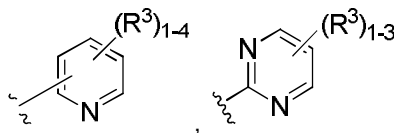
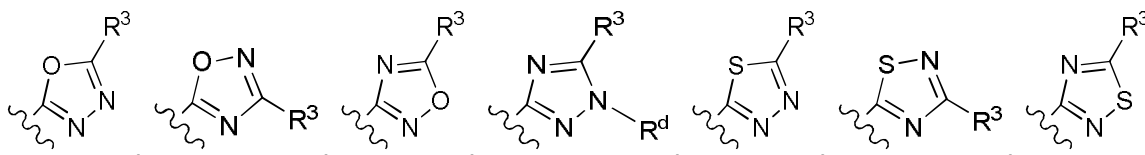
r se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

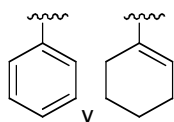
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (I) o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

alk es C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e;

el anillo A se selecciona independientemente de:



el anillo B se selecciona independientemente de:



R¹ se selecciona independientemente de: H, halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a,

$-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

5 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alqueno sustituido con 0-3 R^e y C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e ; siempre que cuando R^2 es C_{1-5} alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S;

R^3 se selecciona independientemente de:

- 10 (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (2) $-(CR^4R^4)_nNR^aR^a$,
 (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
 (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (6) $-(CR^4R^4)_rR^5$,
 15 (7) $-(CR^4R^4)_rOR^5$,
 (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

20 R^4 se selecciona independientemente de: H, halógeno, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^5 se selecciona independientemente de: $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

25 R^6 se selecciona independientemente de: H, halógeno, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

30 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

35 R^c se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , C_{3-6} carbociclilo y heterociclilo;

R^d se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo sustituido con 0-5 R^e ;

40 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^f , C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

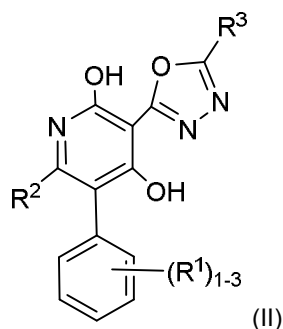
R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C_{3-6} cicloalquilo y fenilo, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo;

45 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (II):



o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

55

R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, Br, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e y C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e;

5 R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno y C₃₋₆ cicloalquilo; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S;

R³ se selecciona independientemente de:

- 10
- (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
 - (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
 - (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - 15 (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 - (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
 - (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵,
 - (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y
 - 20 (9) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^a(CR⁴R⁴)_nR⁵;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

25 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

30 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

35 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R_f, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_f, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_f, NR_fC(=O)OR_f, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_nNR_fR_f;

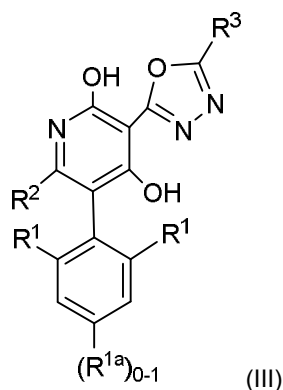
R_f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C₃₋₆ cicloalquilo y fenilo;

40 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

45 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (III):



o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

50 R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC₁₋₄ alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C₁₋₂ alquilo;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno y C₃₋₆ cicloalquilo y

CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ se selecciona independientemente de:

- 5 (1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,
 (3) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,
 (4) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O) C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 10 (6) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,
 (7) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵ y
 (8) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y
 (9) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^a(CR⁴R⁴)_nR⁵;

15 R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

20 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbocicliilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterocicliilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicliilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicliilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

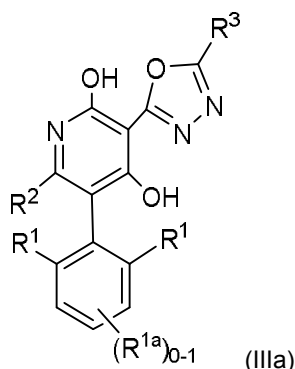
25 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquenoilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquinilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicliilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicliilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterocicliilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

30 y
 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIa):



o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

40 R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC₁₋₄ alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C₁₋₂ alquilo;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alquenoilo y C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

45 R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,
 (3)
 (4) (CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,
 50 (5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O) C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (6) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
 (7) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,
 (8) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵ y

- (9) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 (10) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

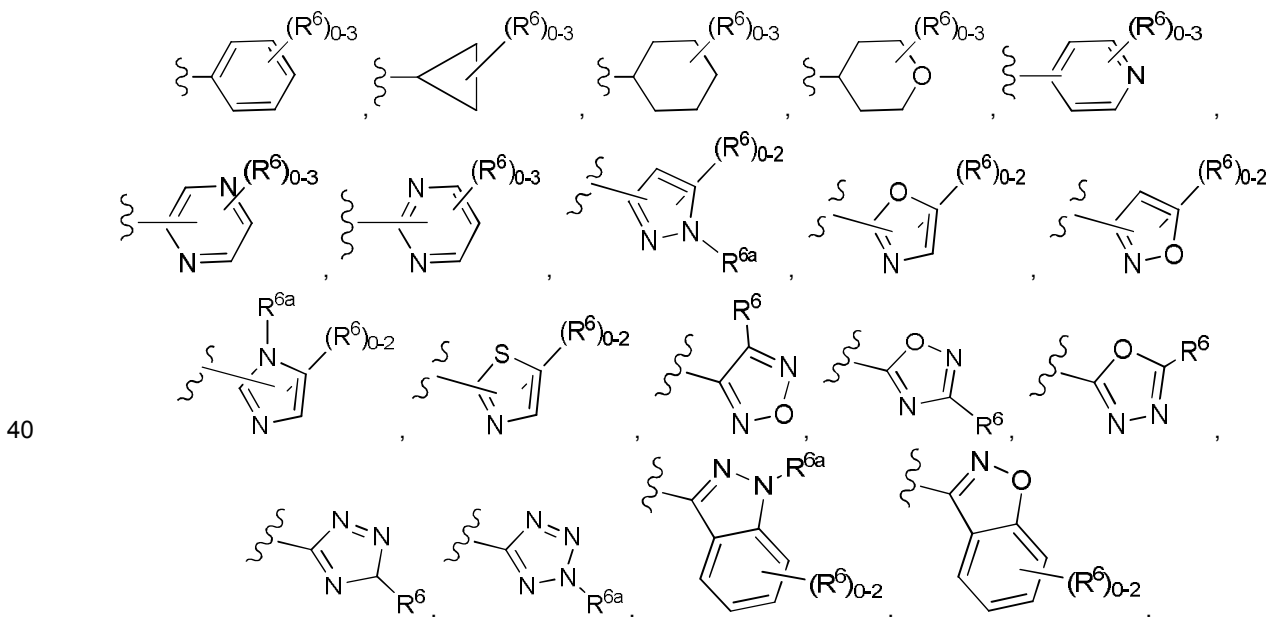
5 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^5 se selecciona independientemente de: $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;
 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 10 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;
 R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;
 20 y
 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y
 r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

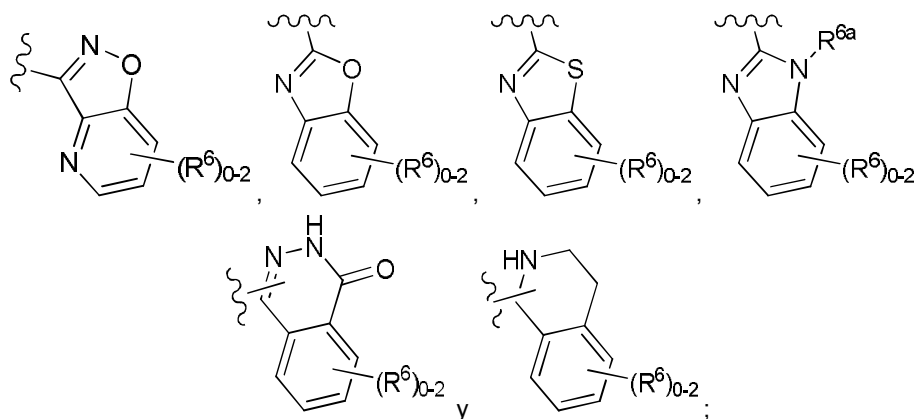
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (III) o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

R^3 se selecciona independientemente de:

- 30 (1) $-(CR^4R^4)_rR^5$,
 (2) $-(CR^4R^4)_rOR^5$,
 (3) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 (4) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

35 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 y CH_3 ; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo;
 R^5 se selecciona independientemente de:





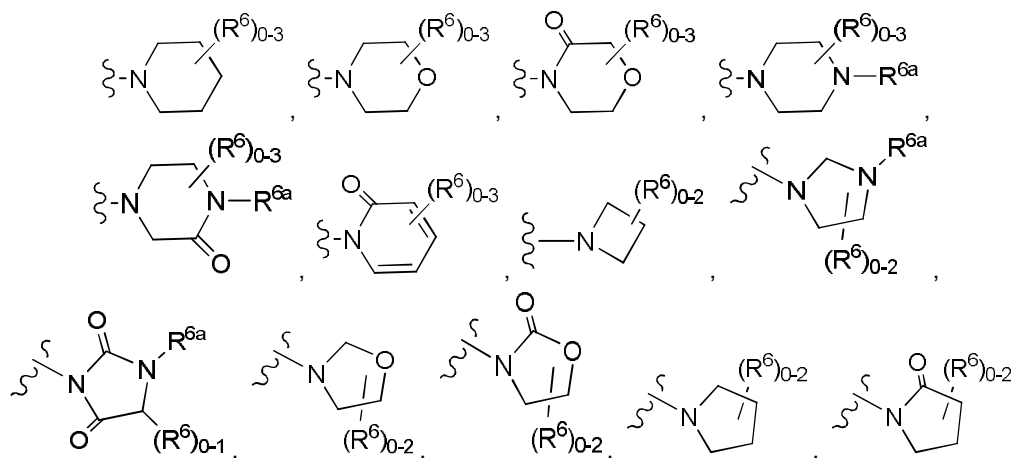
- 5 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, $-NR^aR^a$, CN, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^a se selecciona independientemente de: H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;
 10 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;
 r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3; y
 otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

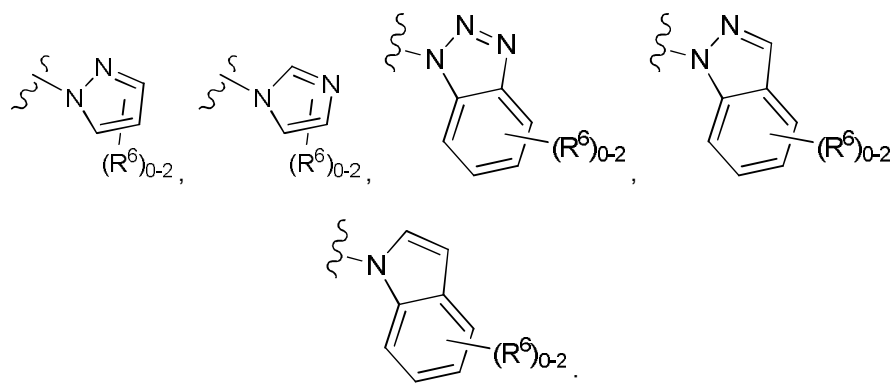
- 15 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (III) o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

20 R^3 se selecciona independientemente de:

- (1) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$ y
 (2) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

- 25 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 y CH_3 ; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-CH_3$, CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ,
 30 en donde el anillo heterocíclico se selecciona de:





y

- 5 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3, y otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

10 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (III) o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

- 15 R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC_{1-4} alquilo;
 R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C_{1-2} alquilo;
 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenilo y C_{3-6} cicloalquilo; y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;
 R^3 se selecciona independientemente de:

- 20 (1) $-(CH_2)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ,
 (2) $-(CH_2)_rNR^aR^a$,
 (3) $-(CH_2)_rC(=O)NR^aR^a$,
 (4) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e y
 25 (5) $-(CH_2)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo;

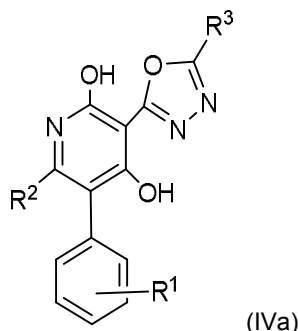
R^5 se selecciona independientemente de: $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

- 30 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, =O, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

- 35 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H ; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3; y otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (III).

40 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (IVa):



(IVa)

o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, OCH₂Ph, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, CH₂, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₄ alqueno, C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

5 R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
 (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
 10 (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
 (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵,
 (8) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y
 15 (9) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^a(CR⁴R⁴)_nR⁵;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo;

R⁵ se selecciona independientemente de: arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

20 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

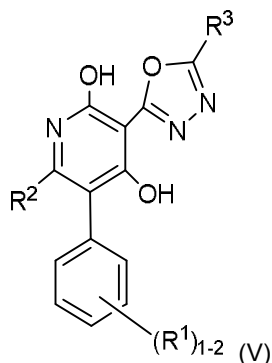
25 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n.heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n.heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;

30 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (V):



o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

40 R² se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₄ alqueno, C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -CH₂C(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (2) -CH₂NR^aR^a,
 (3) -CH₂C(=O)NR^aR^a,
 (4) -CH₂NHC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (5) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂OC₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
 (6) -CH₂-R⁵,
 (7) -CH₂-OR⁵,
 (8) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂R⁵ y
 50 (9) -CH₂C(=O)NR^a(CH₂)₀₋₂R⁵;

R⁵ se selecciona independientemente de: arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e;

R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbocicilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-3 R^e;

5 R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-5 R^e;

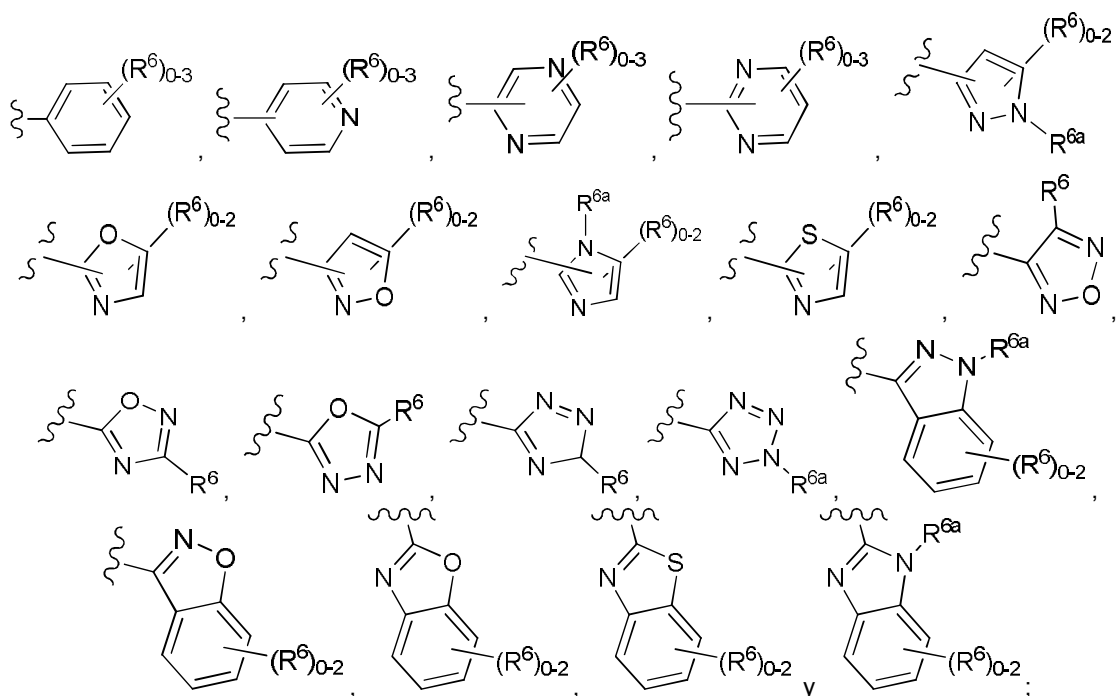
10 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterocicilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

15 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (V) o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

R³ se selecciona independientemente de:

- 20 (1) -CH₂-R⁵,
 (2) -CH₂-OR⁵,
 (3) -CH₂-NHC(=O)(CH₂)₀₋₁R⁵ y
 (4) -CH₂-C(=O)NH(CH₂)₀₋₁R⁵;

25 R⁵ se selecciona independientemente de:



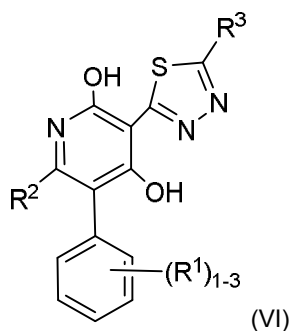
R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-3 R^e;

35 R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH₃, arilo sustituido con 0-3 R^e y heterocicilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-5 R^e;

40 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterocicilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (VI):



o estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, en donde:

5 R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e y C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e ;

10 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alqueno y C_{3-6} cicloalquilo; en donde, cuando R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se pueden reemplazar por O, N y S;

R^3 se selecciona independientemente de:

- (1) $-\text{CH}_2\text{C(=O)OC}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (2) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$,
- 15 (3) $-\text{CH}_2\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)C}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (5) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)(CH}_2)_n\text{OC}_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-R}^5$,
- (7) $-\text{CH}_2\text{-OR}^5$,
- 20 (8) $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C(=O)(CH}_2)_n\text{R}^5$ y
- (9) $-\text{CH}_2\text{C(=O)NR}^a(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$

R^5 se selecciona independientemente de: $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

25 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(=O)NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} carbocicilo sustituido con 0-3 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicilo sustituido con 0-3 R^e ;

30 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicilo sustituido con 0-5 R^e ;

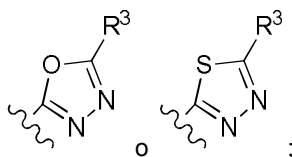
35 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R_f , C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquinilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{4-6} heterocicilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_f$, $\text{S(O)}_p\text{R}^f$, $\text{C(=O)NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C(=O)R}^f$, $\text{S(O)}_p\text{NR}^f\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{S(O)}_p\text{R}^f$, $\text{NR}^f\text{C(=O)OR}^f$, $\text{OC(=O)NR}^f\text{R}^f$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;

R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

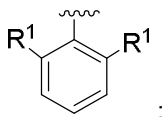
40 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En una forma de realización no limitativa, el anillo A es

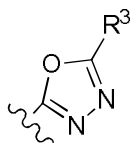


45 el anillo B es



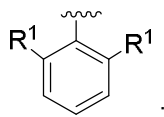
5 R¹ es OC₁₋₄ alquilo; R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno y C₃₋₆ cicloalquilo; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S; R³ es CH₂-R⁵; R⁵ es arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶; R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e; R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e; R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

15



En otra forma de realización no limitativa, el anillo A es ;

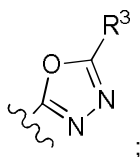
el anillo B es



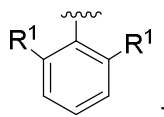
20

R es OC₁₋₄ alquilo; R se selecciona independientemente de C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; y C₁₋₆ cicloalquilo; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O; R³ es CH₂-R⁵; R⁵ es arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶; R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e; R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e; R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

35 En una forma de realización no limitativa, el anillo A es

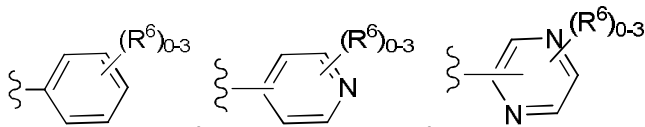


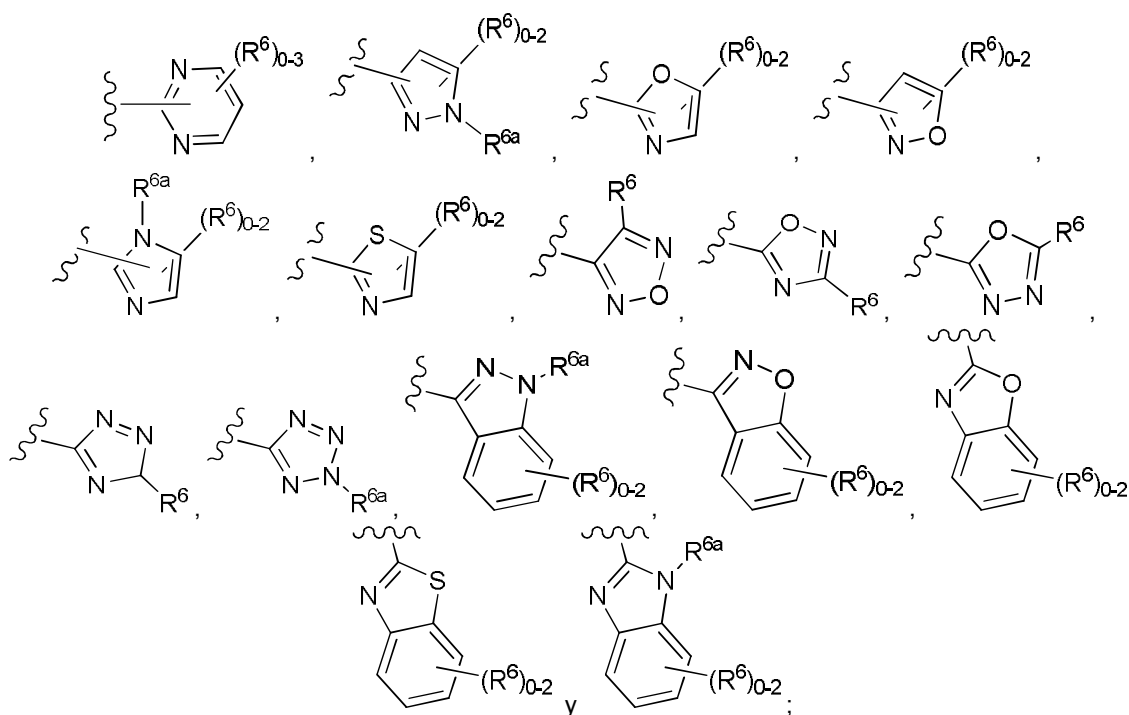
el anillo B es



40

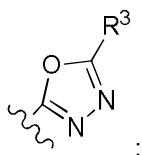
R¹ es OC₁₋₄ alquilo; R² se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₄ alqueno, C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃; R³ es CH₂-R⁵; R⁵ es arilo o heteroarilo seleccionado de



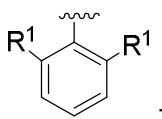


5 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, CN, NO_2 ; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

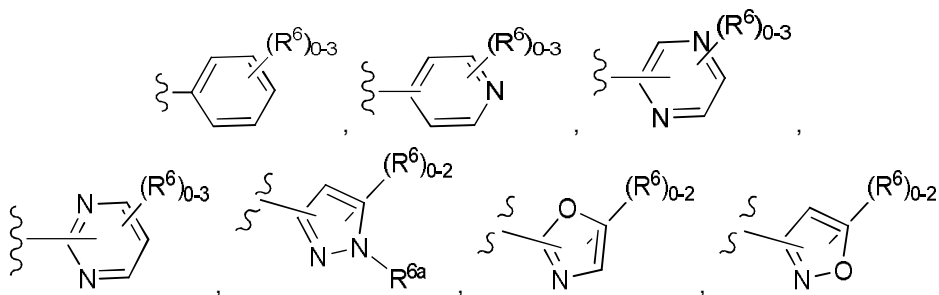
10 En una forma de realización no limitativa, el anillo A es

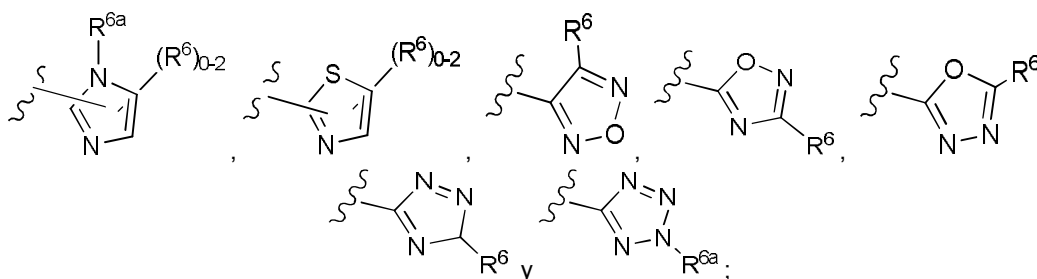


15 el anillo B es



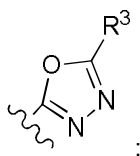
20 R^1 es OC_{1-4} alquilo; R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-4} alqueno, C_{1-6} cicloalquilo y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$; R^3 es CH_2-R^5 ; R^5 es arilo o heteroarilo seleccionado de



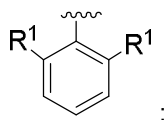


5 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, =O, CN, CH_3 , CF_3 , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclo sustituido con 0-3 R^e ; R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, CN, NO_2 ; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

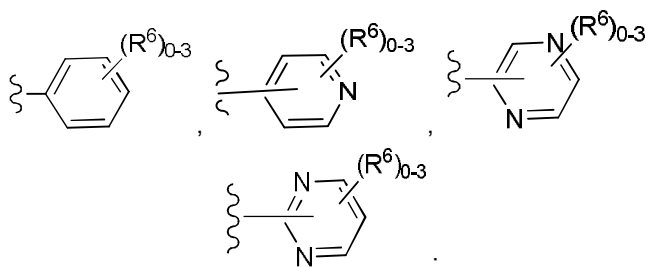
10 En otra forma de realización no limitativa, el anillo A es



el anillo B es



15 R^1 es OC_{1-4} alquilo; R^2 es C_{1-4} alquilo o $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$; R^3 es CH_2-R^5 ; R^5 es arilo o heteroarilo seleccionado de



20 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CN, CH_3 y CF_3 .

25 La invención puede realizarse de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. Esta invención también abarca todas las combinaciones de los aspectos alternativos de la invención señalados en el presente documento. Debe entenderse que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento (incluyendo definiciones de variables individuales) de una realización se pretende que combinen con cualquiera y con todos los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable y un transvehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores $EC_{50} \leq 10 \mu M$, usando el ensayo cAMP de APJ descrito en la presente, preferentemente, valores $EC_{50} \leq 5 \mu M$, con mayor preferencia, valores $EC_{50} \leq 1 \mu M$, aun con mayor preferencia, valores $EC_{50} \leq 0,5 \mu M$, aun con mayor preferencia, valores $EC_{50} \leq 0,1 \mu M$, aun con mayor preferencia, valores $EC_{50} \leq 0,01 \mu M$.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados de cualquier lista de subconjuntos de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados del subconjunto en donde el rango de potencia de EC₅₀ según hCAMP de APJ es A.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados del subconjunto en donde el rango de potencia de EC₅₀ según hCAMP de APJ es B.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados del subconjunto en donde el rango de potencia de EC₅₀ según hCAMP de APJ es C.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de

- 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 15 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 25 6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 30 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 35 6-butil-3-{5-[difluoro(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 40 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 45 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzonitrilo,
 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 50 6-butil-3-(5-{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 55 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 3-[5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 60 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-[5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-[5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 65 6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,

- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5 6-butil-3-{5-[[2-(cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
10 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
15 6-butil-3-{5-[[3-cloro-4-fluorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[[4-cloro-3-fluorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-[5-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
25 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
30 6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[[4-clorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[dimetilamino](4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
35 3-{5-[[4-clorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[[4-clorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
40 6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
etil 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1-metilimidazolidin-2,4-diona,
45 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[3-fluorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[[4-cloro-2-fluorofenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
50 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
1-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]pirrolidin-2-ona,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-[[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
55 3-[5-[[3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[[3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
1-[[5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]pirrolidin-2-ona,
60 3-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]imidazolidin-2,4-diona,
1-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
3-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona,
4-[[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]morfolin-3-ona,
65 ter-butil 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato,
1-[[5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,2-dihidropiridin-2-

ona,
 ter-butyl N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato,
 ter-butyl N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilcarbamato,
 3-5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
 5 3-5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 3-5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
 10 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 15 3-5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 20 3-5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butyl-5-fenilpiridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-etilfenil)piridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometoksi)fenil]piridin-2,4-diol,
 5-3-(benciloksi)fenil]-6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 25 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol,
 6-butyl-5-(ciclohex-1-en-1-il)-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol,
 6-butyl-3-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(metoximetil)fenil]piridin-2,4-diol,
 3-2-butyl-5-5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-dihidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
 30 6-butyl-4-hidroxi-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 3-(2-butyl-4-hidroxi-5-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
 6-butyl-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidroxi-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 35 6-butyl-4-hidroxi-5-(3-metoxifenil)-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 6-butyl-4-hidroxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 6-butyl-4-hidroxi-3-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 40 6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metil-2-fenilacetamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-cloro-N-metilbenzamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilpiridin-2-carboxamida,
 45 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-metoksiacetamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilpiridin-4-carboxamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-3-carboxamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-cloro-N-metilbenzamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-clorobenzamida,
 50 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-4-clorobenzamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-4-carboxamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilpiridin-3-carboxamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-fenilacetamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2,2-dimetilpropanamida,
 55 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-2-carboxamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N,2,2-trimetilpropanamida,
 3-5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilbenzamida,
 60 N-((5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-metilbutanamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acetamida,
 N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,
 2-5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin oxadiazol-2-il]-N,N-dietilacetamida,
 65 2-5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin oxadiazol-2-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida,
 2-5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin oxadiazol-2-il]-N-metilacetamida,

N-({5-[6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
 N-[(5-{6-butil-2,4-dihidroxi-5-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]benzamida,
 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
 5 N-({5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
 N-({5-[6-(etoximetil)-2,4-dihidroxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-3-il)acetamida,
 2-{5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
 10 N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-
 il}acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida,
 15 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida,
 N-bencil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(prop-2-in-1-il)acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida,
 20 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[2-(4-clorofenil)etil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(piridin-4-il)metil]acetamida,
 25 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-metoxifenil)metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[[4-(
 dimetilamino)fenil]metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-
 il)metil]acetamida, 271
 30 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-
 il]metil]acetamida,
 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(4-sulfamoilfenil)metil]acetamida,
 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol y
 35 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol, o un
 estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

II. OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

40 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de
 los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de
 vista farmacéutico o un solvato de aquellos.

45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un
 vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención
 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

50 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un
 vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de
 los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de
 vista farmacéutico o un solvato de aquel.

55 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para elaborar un compuesto de la
 presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un
 solvato de aquel.

60 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un intermediario para elaborar un compuesto de la
 presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un
 solvato de aquel.

65 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos
 adicionales. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica,
 en donde el agente terapéutico adicional es, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina
 (ACE), bloqueador del receptor adrenérgico β , bloqueador del receptor de angiotensina II, diurético, antagonista de
 aldosterona y compuesto digitálico.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con actividad de APJ o apelina.

5 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de APJ y apelina que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF), fibrilación auricular, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares y sus secuelas, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, 10 síndrome coronario agudo, lesión por revascularización, reestenosis por angioplastia, complicaciones vasculares de la diabetes y obesidad.

15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la presente invención solo u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por revascularización, reestenosis por angioplastia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad.

20 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de insuficiencia cardíaca tal como ADHF.

25 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y la obesidad.

30 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.

35 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión pulmonar, que comprende administrar al paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de .

40 En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del síndrome coronario agudo y la isquemia cardíaca.

45 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en la terapia.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en la terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a APJ y apelina.

50 También se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a APJ y apelina.

55 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un cardiotónico determinado, tal como un agonista adrenérgico β (por ejemplo, dobutamina).

60 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial para su uso en la terapia.

65 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a APJ y apelina.

Si se desea, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes cardiovasculares y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección. El otro tipo de agente cardiovascular que se puede usar opcionalmente en combinación con el agonista de APJ de la presente invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes cardiovasculares administrados por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos seleccionados de uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: agentes antihipertensivos, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor mineralocorticoide, bloqueadores del receptor de angiotensina, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores del receptor adrenérgico β , diuréticos, agentes vasorrelajantes, tales como nitratos, agentes antiateroescleróticos, agentes antidislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiisquémicos, bloqueadores del canal de calcio, agentes contra la obesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos, agentes que mejoran la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores del desarrollo cognitivo, supresores del apetito, agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes para tratar la arteriopatía periférica, agentes para tratar tumores malignos y agentes antiinflamatorios.

En otra forma de realización, los agentes terapéuticos adicionales que se usan en composiciones farmacéuticas combinadas, métodos combinados o usos combinados se seleccionan de uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: Inhibidores de ACE, bloqueadores β , diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de renina, bloqueadores del canal de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos digitálicos, cardiotónicos.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.

III. QUÍMICA

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileo" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁ a C₁₂ alquilo" o "C₁₋₁₂ alquilo" (o alquileo) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂ alquilo; "C₄ a C₁₈ alquilo" o "C₄₋₁₈ alquilo" (o alquileo) incluyen grupos C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ y C₁₈ alquilo. Además, por ejemplo, "C₁ a C₆ alquilo" o "C₁₋₆ alquilo" indican que el alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo,

n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "C₀ alquilo" o "C₀ alquileo", denotan un enlace directo.

Los términos "alqueno" o "alqueno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C₂ a C₆ alqueno" o "C₂₋₆ alqueno" (o alqueno) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alqueno. Los ejemplos de alqueno incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Los términos "alquino" o "alquino" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C₂ a C₆ alquino" o "C₂₋₆ alquino" (o alquino) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquino; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Cuando se usa la expresión "cadena de hidrocarburos", esta incluye "alquilo", "alqueno" y "alquino", a menos que se especifique de otro modo.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "C₁ a C₆ alcoxi" o "C₁₋₆ alcoxi" (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "C₁₋₆ haloalcoxi" incluye grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, "C₃ a C₆ cicloalquilo" o "C₃₋₆ cicloalquilo" incluye grupos C₃, C₄, C₅ y C₆ cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno ciclizados. C₄₋₆ cicloalqueno incluye grupos C₄, C₅ y C₆ cicloalqueno. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, entre otros, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usan en la presente, "carbociclo", "carbociclico" o "residuo carbocíclico" incluyen cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalin), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros, que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El

grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente puede sustituirse con cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

5 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o bicíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo y naftilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15.^a edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "C6-10 arilo" se refiere a fenilo y naftilo.

10 Como se usa en la presente, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

15 Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" significan un anillo estable heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente se fusiona con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

20 Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

45 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

50 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

60 Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato, o una especie con carga positiva, tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en donde n=0-4 y m=0-4) y similares.

Cuando un anillo punteado se usa en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en la presente, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en el ámbito de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina, que es estable para un agente reductor de ésteres, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazinas, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclización. Los grupos protectores de amina que reúnen estos criterios incluyen los que se enumeran en Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4.^a Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, entre otros, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluensulfonilo; (2) tipos de carbamatos aromáticos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamatos alifáticos, tales como *ter*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de carbamatos de alquilo cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

Quando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si un grupo se muestra sustituido con 0-3 R, entonces, dicho grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta 3 grupos R y R se selecciona independientemente de la definición de R.

5 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente.

10 Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.

15 La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

20 Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas de aquel. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotónico y similares.

35 Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetoniitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en Allen, Jr., L.V., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.^a edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

40 Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 45
- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
 - 50 b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
 - c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
 - d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
 - e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y
 - 55 f) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la Fórmula I incluyen C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilbencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆ alcanoiloxi-C₁₋₆alquilo (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), C₁₋₆alcoxycarboniloxi-C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables usados conocidos, por ejemplo, en el campo técnico de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres se

pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (2.^a edición, reproducida (2006)); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3.^a edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "ac." para acuoso, "sat." para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "NMR" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

AcOH o HOAc	ácido acético
ACN	acetoniitrilo
Alk	alquilo
BBr ₃	tribromuro de boro
Bn	bencilo
Boc	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	butilo
Bu	isobutilo
<i>i</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butanol
<i>t</i> -BuOH	
Cbz	carbocenciloxi
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CD ₃ OD	deutero-metanol
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetoniitrilo

CHCl ₃	cloroformo
CO ₂	dióxido de carbono
DCM	diclorometano
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
Et ₂ O	diethyléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₂ HPO ₄	hidrogenofosfato de potasio
LCMS	cromatografía de líquidos – espectrometría de masa
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LG	grupo saliente
Me	metilo
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
Na ₂ CO ₃	bicarbonato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OAc	acetato de amonio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
PG	grupo protector
Ph	fenilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
R _t	tiempo de retención
SiO ₂	óxido de sílice
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TiCl ₄	tetracloruro de titanio
T ₃ P®	anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. La persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

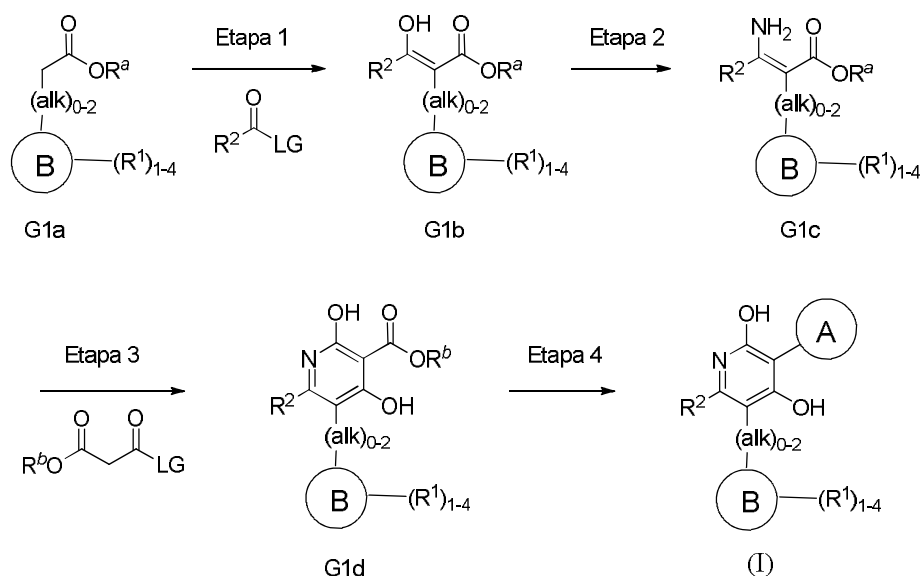
Los compuestos novedosos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona del oficio de nivel medio. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio y, por ello, se deben usar métodos alternativos.

SÍNTESIS

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante los procesos ilustrativos descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como mediante los procedimientos pertinentes de la literatura publicada que usan las personas del oficio de nivel medio. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones se indican a continuación y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los siguientes procesos se pueden llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4.^a edición, Wiley (2007)). Los métodos generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se pueden hallar en: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6.^a Edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2.^a edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999), y las referencias allí citadas.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



La etapa 1 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G1b mediante condensación de un éster de la Fórmula G1a con un ácido R^2CO-LG , en donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos y similares). Los solventes preferidos son éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares) y solventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida). Las bases preferidas son amidas metálicas (tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y similares) e hidruros metálicos (tales como hidruro de sodio y similares).

La etapa 2 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G1c mediante condensación de compuestos de la Fórmula G1b con amoníaco. Las fuentes de amoníaco preferidas son amoníaco (gas) o sus sales (tales como acetato de amonio, formiato de amonio y similares). Los solventes preferidos son alcoholes (tales como metanol, etanol y similares).

La etapa 3 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G1d de compuestos de la Fórmula G1c mediante condensación con derivados de malonato R^bOCOCH_2CO-LG , en donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos o alcóxidos, tales como etóxido y similares) en presencia de una base. El proceso se puede realizar en una sola etapa o en varias etapas. Los solventes preferidos para la primera etapa del proceso de dos etapas son solventes halogenados (tales como DCM y similares), éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y

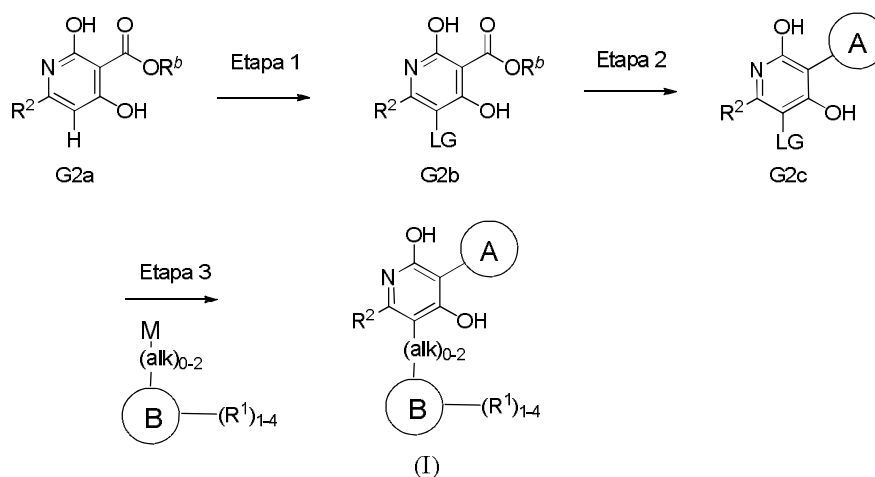
similares) y agua. Las bases preferidas para la primera etapa del proceso de dos etapas son aminas terciarias (tales como TEA, DIEA y similares) y carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos (tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares). Los solventes preferidos para la segunda etapa y para el proceso de una etapa son alcoholes (tales como MeOH, EtOH y similares). Las bases preferidas para la segunda etapa y para el proceso de una etapa son alcóxidos de metales alcalinos (tales como etóxido de sodio y similares).

La etapa 4 describe la preparación de compuestos de la Fórmula (I) mediante la conversión del éster de los compuestos de la Fórmula G1d en un heterociclo **A**. La conversión de los compuestos de la Fórmula G1d en compuestos de la Fórmula (I) se puede realizar en una etapa o en varias etapas, según el heterociclo **A**. El éster de la Fórmula G1d se puede condensar puro con N'-hidroxi imidamida para obtener 1,2,4-oxadiazol en una sola etapa. De manera alternativa, en un proceso de dos etapas, el éster de la Fórmula G1d se puede condensar con hidrazina en presencia de alcoholes solventes (tales como metanol y similares) para formar una hidrazida, luego la hidrazida se puede condensar con un ácido en presencia de reactivos deshidratantes (tales como T3P®, EDC y similares) y un solvente inerte (tal como dioxano, EtOAc y similares) para obtener 1,3,4-oxadiazol. De manera alternativa, la hidrazida se puede condensar con un imidato en alcoholes solventes (tales como isopropanol y similares) en presencia de aminas terciarias (tales como TEA, DIEA y similares) para obtener 1,3,4-triazol.

De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2.

20

Esquema 2



La etapa 1 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G2b de un compuesto de la Fórmula G2a (preparado como se describe en W2007/197478), en donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos, preferentemente, bromo). Los reactivos preferidos para incorporar el grupo saliente son fuentes de bromo (tales como bromo elemental, NBS y similares). Los solventes preferidos son solventes halogenados (tales como DCM y similares).

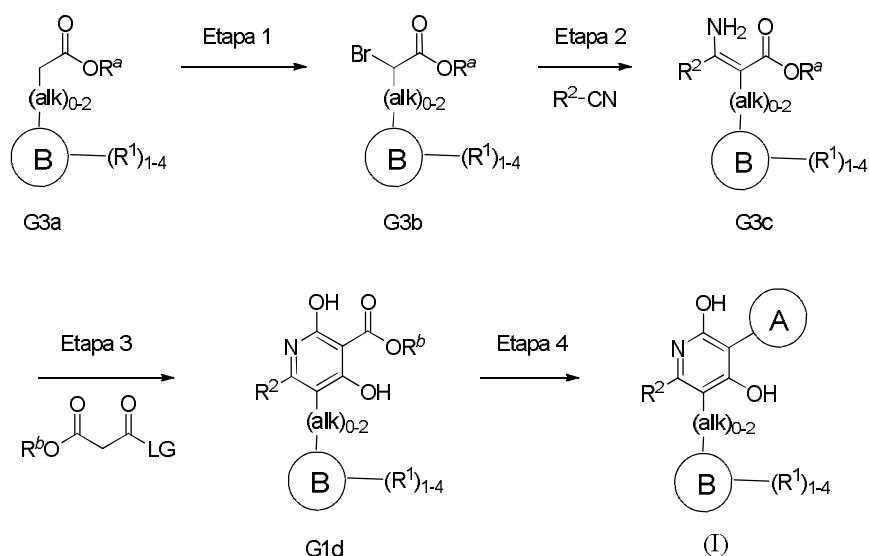
La etapa 2 describe la preparación de un compuesto de la Fórmula G2c de un compuesto de la Fórmula G2b y es análoga a la etapa 4 en el Esquema 1.

La etapa 3 describe la preparación de compuestos de la Fórmula (I) mediante el acoplamiento de un reactivo organometálico $\text{M}-(\text{alk})_{0-2}-\text{B}-(\text{R}^1)_{1-4}$ con un compuesto de la Fórmula G2c. Preferentemente, el reactivo organometálico $\text{M}-(\text{alk})_{0-2}-\text{B}-(\text{R}^1)_{1-4}$ se genera mediante la reacción de un ácido alquilborónico o éster $\text{B}(\text{OR})_2-(\text{alk})_{0-2}-\text{B}-(\text{R}^1)_{1-4}$, $\text{R} = \text{H}$ o alquilo, con un catalizador de metal de transición (tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y similares). Los solventes preferidos son éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares), solventes apróticos (tales como tolueno y similares) y agua. Las bases preferidas son carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos (tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares).

40

De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



La etapa 1 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G3b mediante bromación de un éster de la Fórmula G3a. Las fuentes de bromo preferidas son bromo elemental, NBS y similares. Los solventes preferidos son éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares). Las bases preferidas son amidas metálicas (tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y similares) e hidruros metálicos (tales como hidruro de sodio y similares).

La etapa 2 describe la preparación de compuestos de la Fórmula G3c de compuestos de la Fórmula G3b mediante condensación con nitrilo R²-CN en presencia de un metal de transición. El metal de transición preferido es zinc, y se puede usar un cocatalizador (óxido de zinc, ácidos alquilsulfónicos y similares). Se pueden usar solventes inertes, tales como éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares) y solventes apróticos (tales como tolueno y similares); preferentemente, la reacción se lleva a cabo en condiciones puras.

La etapa 3 describe la preparación de un compuesto de la Fórmula G3d de un compuesto de la Fórmula G2c y es análoga a la etapa 3 en el Esquema 1.

La etapa 4 describe la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de un compuesto de la Fórmula G3d y es análoga a la etapa 4 en el Esquema 1.

IV. BIOLOGÍA

El receptor de APJ se descubrió en 1993 como un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) huérfano, y posteriormente se descubrió que reconocía el péptido apelina como su ligando endógeno. Pertenece a la clase A de GPCR y tiene una estructura clásica de dominio 7-transmembrana, que presenta la mayor homología de secuencias al receptor AT1 de angiotensina (para una reseña, véase Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ se expresa en una amplia variedad de tejidos periféricos y el sistema nervioso central, y tiene expresión relativamente alta en placenta, miocardio, células endoteliales vasculares, células de músculo liso, así como en miocitos cardíacos (Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211(2005)). El péptido apelina se identificó originalmente en extracto de estómago bovino y, hasta ahora, continúa siendo el único ligando endógeno y agonista del receptor de APJ conocido (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998)). La expresión tisular del gen de apelina refleja claramente el patrón de expresión de APJ, y se propuso que actúa de manera autocrina o paracrina, lo que con frecuencia se ejemplifica con referencia al "sistema apelina-APJ". El gen de apelina codifica el péptido precursor de 77 aminoácidos que se escinde para formar péptidos secretados maduros que se someten a escisión proteolítica adicional y forman fragmentos del terminal C más cortos. Apelina-36, -17 y -13 representan las formas activas principales, en donde la forma piroglutamada de apelina-13 es la forma más estable y abundante presente en el tejido cardíaco (Maguire, J.J. et al., *Hypertension*, 54(3):598-604 (2009)). La apelina tiene una semivida en circulación muy corta, que se calcula que es menor a 5 minutos (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Se sabe que la activación del receptor de APJ inhibe los niveles de AMP cíclico (cAMP) estimulado por forskolina de manera sensible a la toxina pertussis, lo que indica el acoplamiento a las proteínas Gi. Se informa que la afinidad de fijación de apelina y los valores EC₅₀ en el ensayo de cAMP están en el rango subnanomolar (para una reseña, véase Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010)). Además de la inhibición de cAMP, la activación del receptor de APJ también produce la incorporación de β-arrestina, la internalización del receptor y la activación de quinasas reguladas en forma extracelular (ERK) (para una reseña, véase Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211 (2005)). En la actualidad, no está claro cuál de estos mecanismos de señalización contribuye a

la modulación de los efectos fisiológicos corriente abajo de apelina. Se demostró que el receptor de APJ interactúa con el receptor AT1. Si bien la apelina no se fija a AT1 y la angiotensina II no se fija a APJ, se propuso que determinadas acciones fisiológicas de apelina están mediadas, al menos en parte, a través del antagonismo funcional de la vía del receptor de AT1 y angiotensina II (Chun, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes para el tratamiento de HF conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración del fármaco en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado.

Como se usa en la presente, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que se podría beneficiar potencialmente del tratamiento con un agonista de APJ. Los ejemplos de sujetos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y sus secuelas, angina, isquemia, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por revascularización, reestenosis por angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, ictus, así como aterosclerosis, arteriopatía coronaria, síndrome coronario agudo y/o dislipidemias.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la condición patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica.

Como se usan en la presente, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de una condición patológica subclínica en un mamífero, particularmente, en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una condición patológica clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó una condición patológica clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia de la misma condición patológica o de una similar.

Como se usa en la presente, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una condición patológica clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular APJ y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea.

A. MÉTODOS DE ENSAYO

50 Ensayo de acumulación de cAMP intracelular

Se usaron células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor de APJ humana para evaluar la actividad de los compuestos. Las células cultivadas se separaron y se volvieron a suspender en el amortiguador de ensayo de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) de cAMP (Cisbio; cat. N.º 62AM4PEJ). El ensayo se realizó en placas de ensayo de 384 cavidades (Perkin-Elmer; cat. N.º 6008289) de acuerdo con el protocolo de ensayo que proporciona el fabricante. Las diluciones en serie de un compuesto junto con amortiguador de ensayo que contenía 0,2 nM de IBMX y 2 µM de forskolina se agregaron a cada cavidad que contenía 5000 células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó reactivo D2 de cAMP en el amortiguador de lisis, y luego el anticuerpo EuK (Cisbio; cat N.º 62AM4PEJ) y se incubó durante 60 min. La relación de emisión de fluorescencia se midió con un fluorómetro. Las concentraciones de cAMP intracelular (inhibición estimulada por el compuesto de la producción de cAMP mediada por forskolina) se calcularon mediante extrapolación de una curva estándar usando concentraciones de cAMP conocidas. Los valores EC50 se obtuvieron ajustando los datos a una curva sigmoidea de concentración-respuesta con pendiente variable. La máxima inhibición alcanzable de niveles de cAMP inducido por forskolina (Ymax) para cada compuesto se expresó como porcentaje relativo de inhibición que se logró usando el péptido piroglutamil apelina-13 ((Pyr1)apelina-13), que se ajustó a 100 %.

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en los ensayos *in vitro* de APJ descritos anteriormente, y se descubrió que tienen actividad de APJ humano en AMP cíclico (hcAMP). El valor EC₅₀ de cada compuesto se presenta al final de la descripción de los ejemplos.

5 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas del receptor de APJ y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de APJ. En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos, que incluyen, entre otros, tratar, prevenir o ralentizar la progresión
10 de la insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico y sus secuelas, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares, fibrilación auricular, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por revascularización, reestenosis por angioplastia, complicaciones vasculares de la diabetes y obesidad.

15 La actividad biológica de los compuestos de ejemplo de la presente invención determinada mediante el ensayo descrito anteriormente se muestra al final de cada ejemplo. Los rangos de potencia de EC₅₀ según cAMP de APJ son los siguientes: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 300 nM.

20 V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (que incluyen nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante
25 inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración en las membranas nasales, tal como mediante *spray* para inhalar; por vía tópica, tal como en forma de crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico adicional. Un "vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis.

Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Las descripciones de vehículos adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como Allen, Jr., L.V. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 volúmenes), 22.^a edición, Pharmaceutical Press (2012),

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

60 A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0,001 a alrededor de 5000 mg por día, preferentemente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0,1 a alrededor de 250 mg por día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede
65 administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

5 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de
10 alrededor de 0,1-95 % en peso en función del peso total de la composición.

Una cápsula típica para la administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla de 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º I.

15 Una preparación inyectable típica se produce mediante la colocación aséptica de al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, la liofilización aséptica y el sellado. Para usarlos, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, a fin de producir una preparación inyectable.

20 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes que se usan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca u otro material activo desde el punto de vista farmacéutico.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agonistas de APJ o uno o más agentes terapéuticos adecuados adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos antes indicados que incluyen los siguientes: agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes antihipertensivos, agentes antiateroescleróticos, agentes antilipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertriglicéridémicos, agentes antiisquémicos, agentes contra la obesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertriglicéridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos, agentes que mejoran la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores del desarrollo cognitivo, supresores del apetito y agentes para tratar la arteriopatía periférica.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos adicionales seleccionados de uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos para tratar la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía coronaria: inhibidores de ACE, bloqueadores β , diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de renina, bloqueadores del canal de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos digitálicos, cardiotónicos y agonistas del receptor β , agentes antihiperlipidémicos, agentes de aumento de HDL en plasma, agentes antihipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa), agonista de LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol), inductores del receptor de lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B6, vitamina B12, vitaminas antioxidantes, agentes contra la diabetes, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor de fibrinógenos, aspirina y derivados del ácido fibríco.

35 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes antidiabéticos en función de la terapia diana deseada. Los estudios indican que la modulación de la diabetes y de la hiperlipidemia se puede mejorar mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen, entre otros, sulfonilureas (tales como chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, tolazamide, glyburide, gliclazide, glynase, glimepiride y glipizide), biguanidas (tales como metformin), tiazolidindionas (tales como ciglitazone, pioglitazone, troglitazone y rosiglitazone) y sensibilizadores de insulina, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; dehidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (tal como sitagliptin, saxagliptin), agonistas o análogos de GLP-1 (tales como exenatida), inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbose, miglitol y voglibose), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinide, gliquidone y nateglinide), insulina, y otros agentes terapéuticos analizados anteriormente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis.

40 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más, preferentemente, de uno a tres, de los siguientes agentes contra la obesidad seleccionados de fenilpropanolamina, phentermine, diethylpropion, mazindol, fenfluramine, dexfenfluramine, phentiramine, agentes agonistas del receptor adrenérgico β 3; sibutramine, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat) y leptinas. Otros agentes que se usan para el tratamiento

de la obesidad o de trastornos relacionados con la obesidad incluyen el neuropéptido Y, enterostatina, colecistocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H3, moduladores del receptor de dopamina D2, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotropina, galanina y ácido gamma amino-butírico (GABA).

- 5 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes mencionadas anteriormente, o según lo determine una persona del oficio de nivel medio.
- 10 En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el
- 15 recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación
- 20 sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento
- 25 polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una forma de dosis única o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio, una vez que lea la

30 presente descripción.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones "administrado en combinación" o "terapia combinada" significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera

35 concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la actividad del receptor de APJ y apelina. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran la actividad contra la insuficiencia cardíaca o APJ y apelina. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad

45 conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que involucran APJ y apelina.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en la presente, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención

55 comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende un primer agente terapéutico, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a APJ y apelina (como se definió previamente). En otra forma de realización, el prospecto indica que la

60 composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a APJ y apelina. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el

65 ítem dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

5 El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

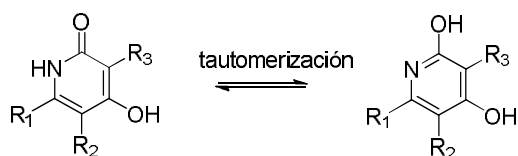
15 El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información proporcionada es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

25 Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las formas de realización ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla.

VI. EJEMPLOS

30 Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y formas de realización particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en la presente se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en la presente o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

35 Debido a que una persona del oficio de nivel medio sería capaz de comprender que una piridona en una molécula puede tautomerizarse a sus formas ceto y enol, como se muestran en la siguiente ecuación, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, la presente descripción pretende abarcar todos los tautómeros posibles, aun cuando una estructura muestre uno solo de ellos.



40

Descripción de métodos de LCMS analítica:

45 Método A: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 10 mM de NH_4OAc ; fase móvil B: 95:5 ACN:agua con 10 mM de NH_4OAc ; temperatura: 50 $^\circ\text{C}$; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

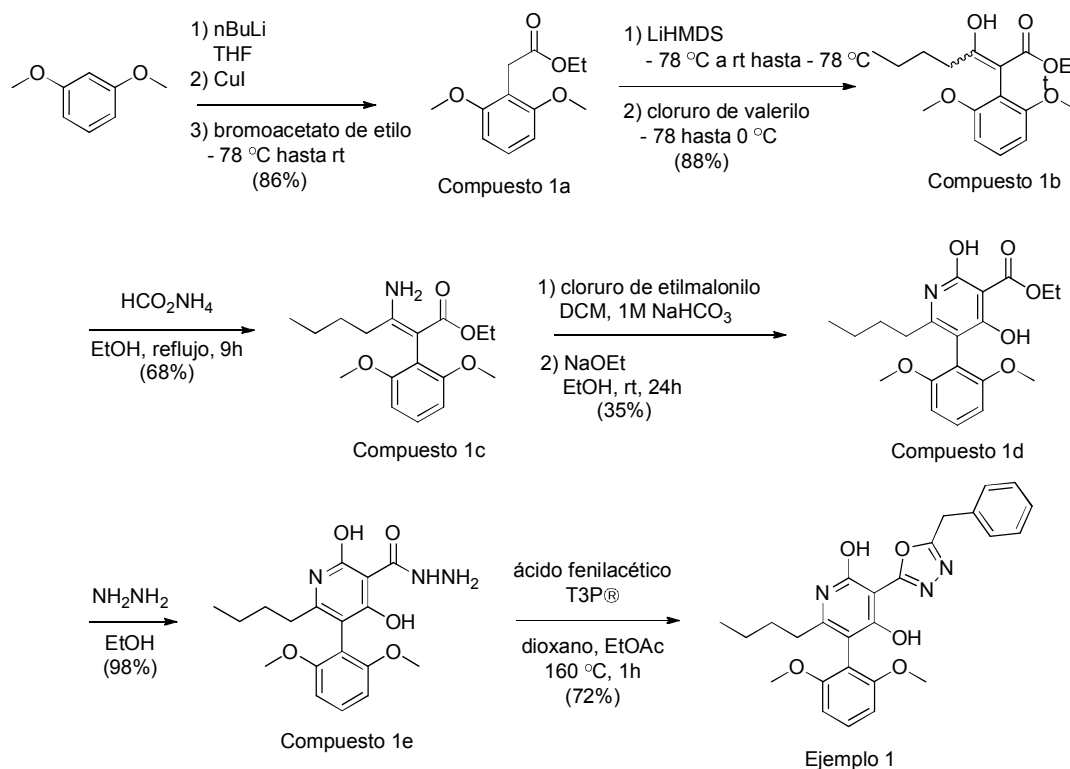
50 Método B: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 ACN:agua con 0,1 % de TFA; temperatura: 50 $^\circ\text{C}$; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego un mantenimiento de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

55 Método C: columna: PHENOMENEX® Luna 3 μ m C18 (2,0 x 30 mm); fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0,1 % de TFA; gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos, luego un mantenimiento de 1 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm.

60 Método D: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: ACN con 0,1 % de TFA; gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, luego un mantenimiento de 0,5 minutos a 98 % de B; flujo: 0,8 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método E: columna: Phenomenex Luna 3u C18(2) 2,0 x 30 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 10 mM de NH₄OAc; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 10 mM de NH₄OAc; gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos, luego un mantenimiento de 1 minuto a 100 % de B; temperatura: 40 °C; flujo: 1,00 ml/min; detección: UV a 220 nm.

5 Ejemplo 1. 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol



Compuesto 1a. Etil 2-(2,6-dimetoxifenil)acetato

10 A una solución de 1,3-dimetoxibenceno (3,3 ml, 25 mmol) en THF (40 ml) se agregó por goteo nBuLi 2,5 M en hexanos (10 ml, 25 mmol) durante un período de 10 min, luego la mezcla se agitó durante 2 h. Se agregó lentamente yoduro de cobre(I) picado (2,38 g, 12,5 mmol), luego la mezcla se agitó durante 1 h, y se tornó homogénea. La mezcla se enfrió hasta -78 °C, luego se agregó por goteo bromoacetato de etilo (2,8 ml, 25 mmol)

15 durante 20 min. El baño frío se retiró, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua, luego se agregó Et₂O, y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con K₂HPO₄ 1,5 N y se extrajo con Et₂O (2x). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 15 % EtOAc/hexanos para obtener el compuesto 1a (4,8 g, 86 % de rendimiento) como un aceite marrón claro

20 que se solidificó en reposo. MS *m/z* = 225.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.17 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Compuesto 1b. Etil 2-(2,6-dimetoxifenil)-3-hidroxihept-2-enoato

25 A una solución de compuesto 1a (1,50 g, 6,70 mmol) en THF (14 ml) a -78 °C se agregó por goteo LiHMDS 1,0 M en THF (16,7 ml, 16,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min, luego a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se enfrió hasta -78 °C, luego se agregó por goteo cloruro de valerilo (1,34 ml, 11,0 mmol), y la mezcla se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 15 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 0 a 30 % EtOAc/hexanos para obtener una mezcla isomérica de compuesto 1b (1,81 g, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. MS *m/z* = 309.1 (M+H). ¹H NMR del isómero primario (400MHz, CDCl₃) δ 13.22 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.14 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

35

Compuesto 1c. Etil 3-amino-2-(2,6-dimetoxifenil)hept-2-enoato

A la mezcla isomérica de compuesto 1b (1,8 g, 5,9 mmol) y formiato de amonio (1,9 g, 29 mmol) en etanol absoluto (35 ml) se agregaron tamices moleculares, luego la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla se enfrió

hasta temperatura ambiente, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 0 a 35 % EtOAc/hexanos para obtener el compuesto 1c (1,2 g, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. MS m/z = 308.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (dt, $J=15.0, 7.5$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.73 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

Compuesto 1d. Etil 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato

10 A una solución de compuesto 1c (1,23 g, 4,00 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y NaHCO_3 1N (24 ml, 24 mmol) se agregó por goteo una solución de etil cloruro de malonilo (1,54 ml, 12,0 mmol) en DCM (5 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos combinados se lavaron con NH_4Cl saturado y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH absoluto (20 ml), luego se agregó etóxido de sodio 2,5M en etanol (6,4 ml, 16 mmol), y la mezcla se agitó durante 24 h, lo que generó un precipitado. La mezcla se evaporó hasta secarse, luego se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron a presión reducida sobre celite. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 5 a 75 % EtOAc/DCM para obtener el compuesto 1d (0,52 g, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS m/z = 376.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.09 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 5H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

Compuesto 1e. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinohidrazida

25 A una suspensión de compuesto 1d (50 mg, 0,13 mmol) en etanol (0,75 ml) se agregó hidrazina (0,084 ml, 2,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 1e (47 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS m/z = 362.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 15.52 (s, 1H), 11.78 (br. s., 1H), 10.89 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.32 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

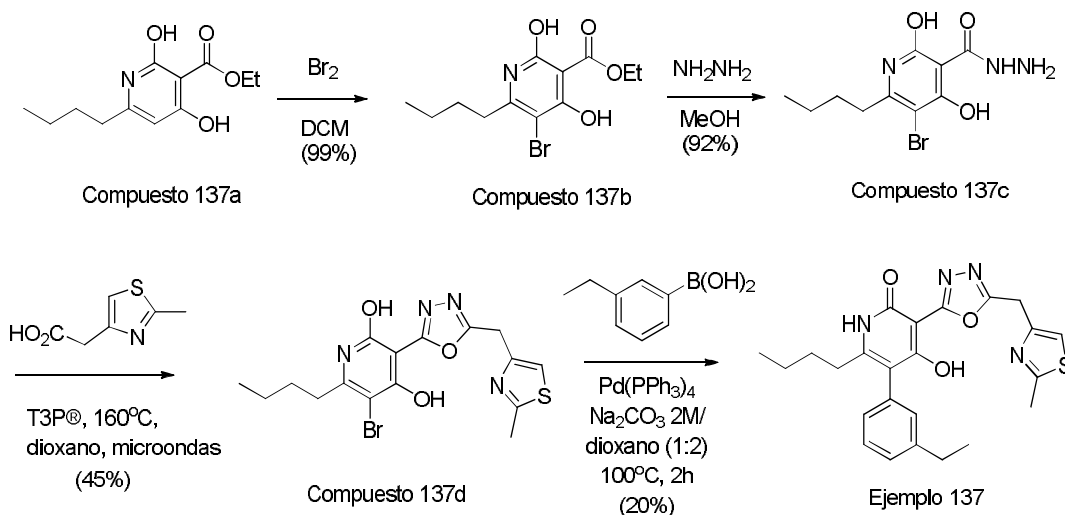
30 Ejemplo 1. 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol

A una solución de compuesto 1e (15 mg, 0,042 mmol) en dioxano (0,4 ml) se agregó ácido fenilacético (6,2 mg, 0,046 mmol) y luego una solución al 50 % de T3P® en acetato de etilo (0,075 ml, 0,13 mmol), y la mezcla se calentó mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 1 (14 mg, 72 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método A) = 1,83 min, m/z = 462.1 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 - 7.23 (m, 6H), 6.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.15 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 3H). Rango de potencia B de EC_{50} según cAMP de APJ humano.

40 Los Ejemplos 2 a 136 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1.

Ejemplo 137. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

45



Compuesto 137b. Etil 5-bromo-6-butil-2,4-dihidroxinicotinato

Se agregó bromo (0,55 ml, 11 mmol) al compuesto 137a (1,7 g, 7,1 mmol; preparado como se describió en W2007/197478) en DCM (40 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 5 % metanol/DCM para obtener el compuesto 137b (2,2 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método D) = 0,90 min, m/z = 320.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 14.28 (s, 1H), 12.09 - 11.75 (m, 1H), 4.45 (q, J =7.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 5H), 0.98 (t, J =7.4 Hz, 3H).

Compuesto 137c. 5-bromo-6-butil-2,4-dihidroxinicotinohidrazida

Se agregó hidrazina (0,77 ml, 25 mmol) al compuesto 137b (750 mg, 2,47 mmol) en MeOH (20 ml). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se suspendió en metanol (10 ml), y el sólido se recolectó mediante filtración de Buchner para obtener el compuesto 137c (690 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método D) = 0,74 min, m/z = 305.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 2H), 2.58 (br. s., 2H), 1.53 (d, J =7.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J =7.4 Hz, 3H).

Compuesto 137d. 5-bromo-6-butil-3-(5-((2-metil-tiazol-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol

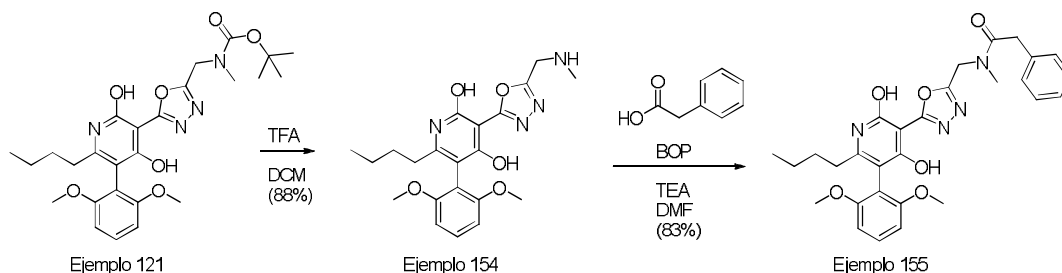
El compuesto 137d (190 mg, 45 % de rendimiento) se preparó del compuesto 137c como se describió para el Ejemplo 1. Rt de LCMS (Método D) = 0,87, m/z = 426.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 - 11.87 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J =7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 137. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

El compuesto 137d (15 mg, 0,035 mmol), el ácido (3-etilfenil)borónico (7,9 mg, 0,053 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12,2 mg, 10,6 μmol) en dioxano (1 ml) / Na₂CO₃ 2M (0,5 ml) se purgaron con argón y luego se calentaron a 100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró, se concentró, se disolvió en DMF/metanol y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 137 (3,2 mg, 20 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método A) = 1,88 min, m/z = 451.0. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 5H), 2.28 (br. s., 2H), 1.50 - 1.34 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 3H), 1.15 - 1.01 (m, 2H), 0.67 (t, J =7.3 Hz, 3H). Rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

Los Ejemplos 138 a 153 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 137.

Ejemplos 154 y 155. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol y N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida



Ejemplo 154. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol

A una solución de Ejemplo 121 (450 mg, 0,88 mmol) en DCM (3 ml), se agregó TFA (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el Ejemplo 154 (330 mg, 88 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método C) = 1,59 min, m/z = 415.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (t, J =8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J =8.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.17 (t, J =7.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H), 0.68 (t, J =7.2 Hz, 3H). Rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

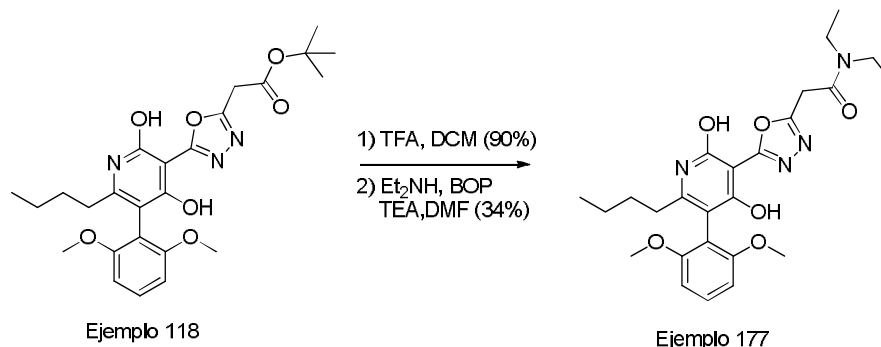
Ejemplo 155. N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida

A una solución de Ejemplo 154 (12 mg, 0,029 mmol) y ácido 2-fenilacético (4,7 mg, 0,035 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó reactivo BOP (15 mg, 0,035 mmol) y luego trietilamina (0,020 ml, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 155 (13 mg, 83 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método C) = 2,07 min, m/z = 533.2 (M+H). ¹H

NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 - 7.16 (m, 6H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.52 (br. s., 3H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). Rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

5 Los Ejemplos 156 a 176 se prepararon como se describe en los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 155.

Ejemplo 177. 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida



10

Ejemplo 177. 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N,N-dietilacetamida

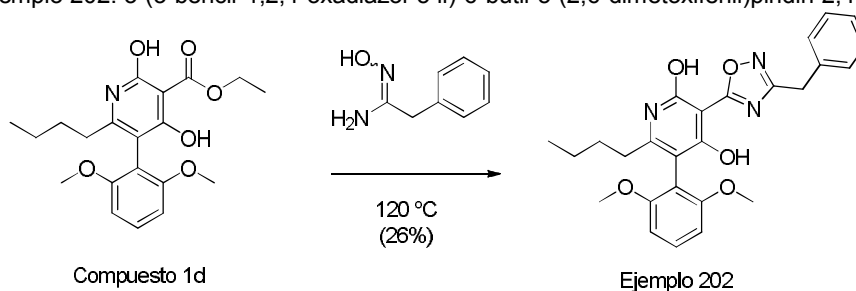
15 A una solución de Ejemplo 118 (122 mg, 0,250 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el ácido intermediario (120 mg, 90 % de rendimiento). A una porción del ácido intermediario (10 mg, 0,023 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó dietilamina (0,003 ml, 0,05 mmol), y luego reactivo BOP (12 mg, 0,028 mmol) y trietilamina (0,016 ml, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 177 (4,0 mg, 34 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método C) = 1,90 min, m/z = 485.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.17 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 4H), 0.67 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). Rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

20

25 Los Ejemplos 178 a 201 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 177.

25

Ejemplo 202. 3-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol



30

Ejemplo 202. 3-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol

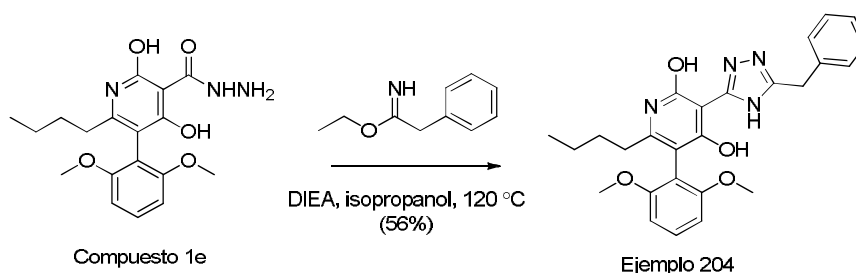
35 Un vial que contenía compuesto 1d (25 mg, 0,067 mmol) y N'-hidroxi-2-fenilacetimidamida (50 mg, 0,33 mmol) se selló y se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 202 (8,0 mg, 26 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método C) = 2,17 min, m/z = 462.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.17 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). Rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

35

El Ejemplo 203 se preparó como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 202.

40 Ejemplo 204. 3-(5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol

40

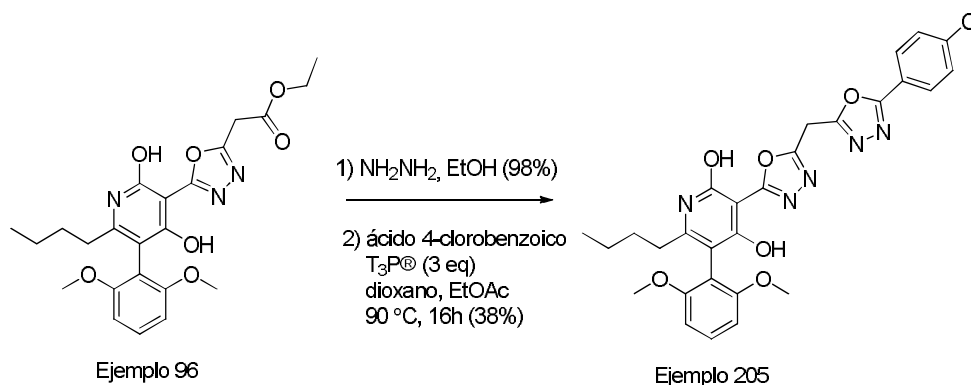


Ejemplo 204. 3-(5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol

5 A una solución de compuesto 1e (6,0 mg, 0,017 mmol) y etil 2-fenilacetimidato (2,7 mg, 0,017 mmol) en 2-propanol (0,3 ml) se agregó DIEA (0,10 ml, 0,57 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C usando irradiación de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 204 (5,3 mg, 56 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método C) = 2,21 min, m/z = 461.2 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H),
 10 6.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 6H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.33 (dt, $J=15.3, 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (sxt, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.66 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). Rango de potencia C de EC_{50} según cAMP de APJ humano.

Ejemplo 205. 6-butil-3-(5-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol

15



Ejemplo 205. 6-butil-3-(5-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol.

20

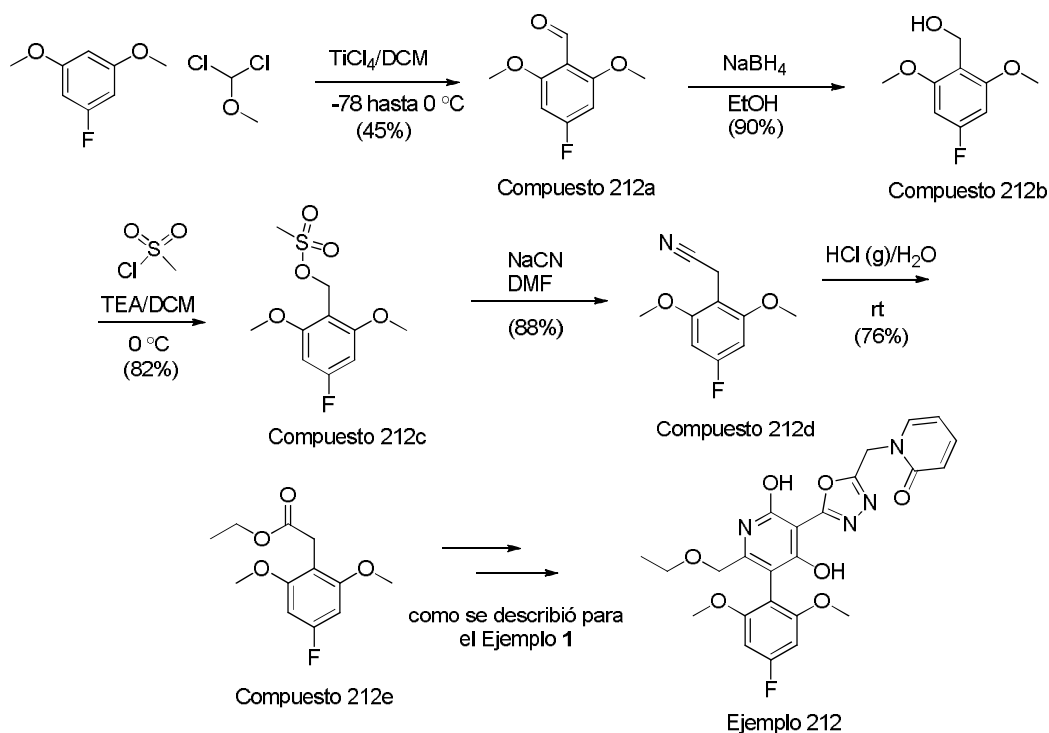
A una solución de Ejemplo 96 (500 mg, 1,1 mmol) en etanol (5 ml) se agregó hidrazina (0,35 ml, 11 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el intermediario hidrazida (480 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS m/z = 441.1 (M+H). Una porción del intermediario hidrazida (20 mg, 0,045 mmol) y ácido 4-clorobenzoico (8,5 mg, 0,054 mmol) se disolvieron en dioxano (1 ml), se agregó DIEA (0,020 ml, 0,11 mmol) y luego una solución al 50 % de $\text{T}_3\text{P}^\circledR$ en acetato de etilo (0,067 ml, 0,11 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregaron más DIEA (0,020 ml, 0,11 mmol) y solución al 50 % de $\text{T}_3\text{P}^\circledR$ en acetato de etilo (0,067 ml, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 205 (9,7 mg, 38 % de rendimiento). Rt de LCMS (Método D) = 0,97 min, m/z = 564.3 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.67 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). Rango de potencia B de EC_{50} según cAMP de APJ humano.

30

Los Ejemplos 206 a 211 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 205.

35

Ejemplo 212. 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona



Compuesto 212a. 4-fluoro-2,6-dimetoxibenzaldehído

- 5 A una solución agitada de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenceno (3,00 g, 19,2 mmol) en DCM (45 ml) se agregó lentamente una solución 1,0 M de TiCl₄ en DCM (38,4 ml, 38,4 mmol) a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se trató con dicloro(metoxi)metano (2,26 ml, 25,0 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se calentó hasta 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0 % a 30 % ACN/DCM para obtener el compuesto 212a (1,60 g, 45 %) como un sólido blanco. MS *m/z* = 184.9 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.91 (s, 6H)

Compuesto 212b. (4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)metanol

- 15 A una suspensión de compuesto 212a (2,52 g, 13,7 mmol) en etanol (60 ml) a 0 °C se agregó borohidruro de sodio (0,35 g, 9,1 mmol). El baño de hielo se retiró, y la agitación continuó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. La suspensión resultante se concentró y se volvió a disolver en una mezcla de EtOAc/agua. Las capas se separaron, y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 212b (2,3 g, 90 %) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. Rt de LCMS (Método C) = 1,38 min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 6H)

Compuesto 212c. 4-fluoro-2,6-dimetoxibencil metansulfonato

- 25 A una solución de compuesto 212b (2,3 g, 13 mmol) en DCM (80 ml) se agregó TEA (3,5 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con cloruro de mesilo (7,4 ml, 0,095 mol) en DCM (25 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 212c (2,7 g, 82 %), que se usó sin purificación adicional. Rt de LCMS (Método C) = 1,64 min. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 (s, 6H)

Compuesto 212d. 2-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetonitrilo

- 35 A una solución de compuesto 212c (2,7 g, 10 mmol) en DMF (40 ml) se agregó cianuro de sodio (1,0 g, 20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con 30 % de acetato de etilo en hexano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 5 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto 212d (1,8 g, 88 %). MS *m/z* = 196.0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (s, 2H)

Compuesto 212e. Etil 2-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetato

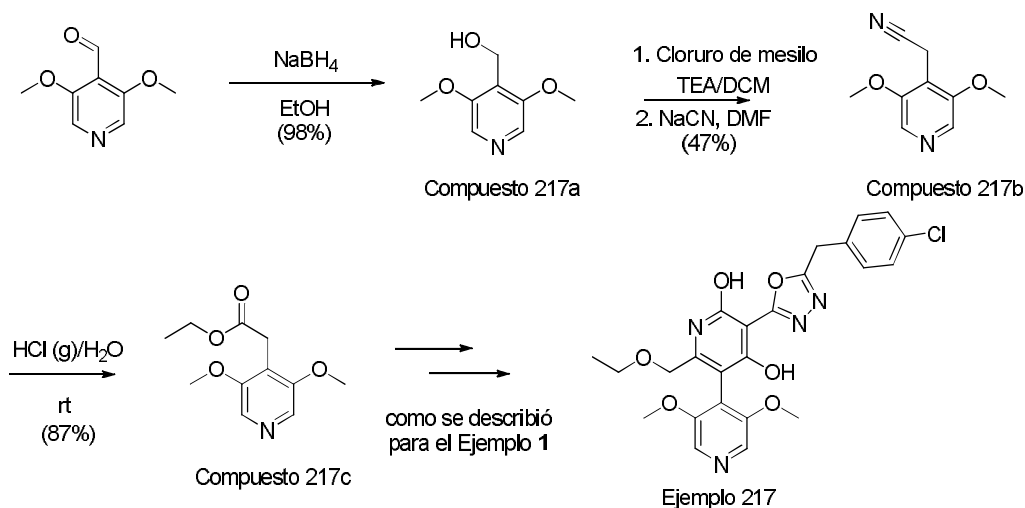
En una solución de compuesto 212d (1,75 g, 8,97 mmol) en EtOH (40 ml) se hizo burbujear gas de HCl durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se calentó a 40 °C durante la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto 212e (1,6 g, 76 %). MS *m/z* = 243.1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.58 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.05 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 1.17 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)

Ejemplo 212. 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

El Ejemplo 212 se preparó del compuesto 212e como se describe en el procedimiento general para el Ejemplo 1 en 5 % de rendimiento. Rt de LCMS (Método C) = 1,66 min, *m/z* = 499.1 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.57 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=6.9 Hz, 3H). Rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

Los Ejemplos 213 a 216 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 212.

Ejemplo 217. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol



25 Compuesto 217a. (3,5-dimetoxipiridin-4-il)metanol

A una suspensión de 3,5-dimetoxiisonicotinaldehído (300 mg, 1,80 mmol) en etanol (12 ml) a 0 °C se agregó borohidruro de sodio (45,2 mg, 1,20 mmol). El baño de hielo se retiró, y la agitación continuó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La suspensión resultante se concentró y se volvió a disolver en EtOAc/agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto 217a (0,30 g, 98 %) como un aceite transparente. MS *m/z* = 170.0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)

35 Compuesto 217b. 2-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)acetonitrilo

A una solución de compuesto 217a (400 mg, 2,3 mmol) en DCM (14 ml) y TEA (0,49 ml, 3,6 mmol) a 0 °C se agregó por goteo una solución de cloruro de mesilo (7,4 ml, 0,095 mol) en DCM (25 ml). Después de 0,5 h, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un aceite marrón claro que se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con cianuro de sodio (0,23 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, luego se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con 30 % de acetato de etilo en hexano (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0-65 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto 217b (200 mg, 47 %) como un sólido blanco. MS *m/z* = 179.0 (M+H).

Compuesto 217c. Etil 2-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)acetato

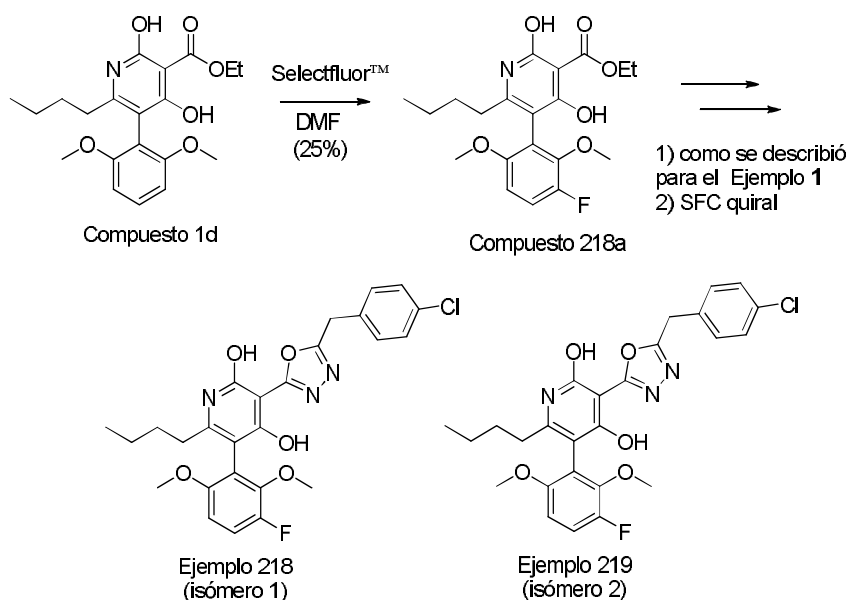
En una solución de compuesto 217b (200 mg, 1,12 mmol) en EtOH (8 ml) se hizo burbujear gas de HCl durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (15 ml) y se calentó a 40 °C durante 14 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto 217c (220 mg, 87 %) como un aceite transparente. MS m/z = 226.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (br. s., 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

10 Ejemplo 217. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol

El Ejemplo 217 se preparó del compuesto 217c como se describe en el procedimiento general para el Ejemplo 1 en 1% de rendimiento. Rt de LCMS (Método C) = 1,67 min, m/z = 499.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). Rango de potencia B de EC_{50} según cAMP de APJ humano.

Ejemplo 218. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 1) y Ejemplo 219. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 2)

20



Compuesto 218a. Etil 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato

25 A una solución de compuesto 1d (650 mg, 1,73 mmol) en DMF (7,5 ml) a 0 °C se agregó lentamente SelectfluorTM (613 mg, 1,73 mmol). Después de agitar durante un minuto a 0 °C, el baño de hielo se retiró, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3X) y luego con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con EtOAc (3X). El triturado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto 218a (170 mg, 25 %) como un sólido blanco. MS m/z = 394.1.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, $J=11.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.52 (td, $J=7.5, 2.5$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.78 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

35 Ejemplo 218. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 1) y Ejemplo 219. 6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 2)

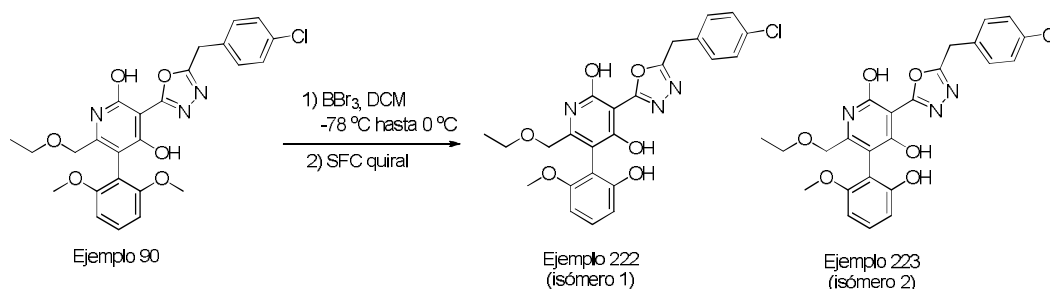
40 Los Ejemplos 218 y 219 se prepararon del compuesto 218a como se describe en los procedimientos generales para el Ejemplo 1. Los atropisómeros se separaron mediante SFC quiral después de la etapa final (instrumento: Berger Multigram II SFC; columna: Chirapak AD-H, 21 x 250 mm ID, 5 micrómetros; velocidad de flujo: 45 ml/min, 100 bar, 40 °C; fase móvil: 20 % de isopropanol/80 % de CO_2 ; longitud de onda: 220 nm) para obtener el Ejemplo 218 (3 mg, 7 %) que se eluyó en primer lugar como un sólido blanco, Rt de SFC analítica = 4,0 min (instrumento: SFC analítica Aurora; columna: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 micrómetros; velocidad de flujo: 2 ml/min, 150 bar, 35 °C; fase móvil: 25 % de isopropanol/75 % de CO_2 ; 220 nm), Rt de LCMS (Método C) Rt = 2,20 min, m/z = 514.0 (M+H), ^1H

45

NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H), rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano; y el Ejemplo 219 (3 mg, 7 %) que se eluyó en segundo lugar como un sólido blanco, Rt de SFC analítica = 5,2 min, Rt de LCMS (Método C) = 2,20 min, *m/z* = 514.0 (M+H), ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H), rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

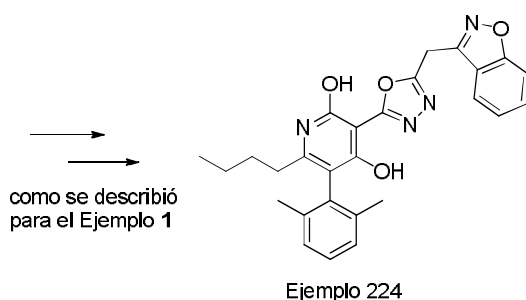
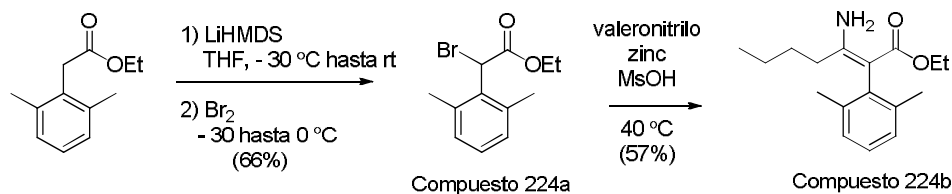
Los Ejemplos 220 a 221 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 218 y el Ejemplo 219.

Ejemplos 222 y 223. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 1) y 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 2)



A una solución de Ejemplo 90 (66 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C se agregó BBr₃ (1M en hexanos) (0,13 ml, 0,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 15 min. Se agregó más BBr₃ (1M en hexanos) (0,07 ml, 0,07 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con DCM (3 X 5 ml), y las porciones orgánicas combinadas se separaron en Na₂SO₄, se filtraron, luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, luego los atropisómeros se separaron mediante SFC quiral (instrumento: Berger Multigram II SFC; columna: Chirapak AD-H, 21 x 250 mm ID, 5 micrómetros; velocidad de flujo: 45 ml/min, 100 bar, 40 °C; fase móvil: 35% de isopropanol/65% de CO₂; longitud de onda: 220 nm) para obtener el Ejemplo 222 (11 mg, 16 %) como el isómero 1, Rt de SFC analítica = 7,2 min (instrumento: SFC analítica Aurora; columna: Chirapak AD-H, 4,6 x 250 mm ID, 5 micrómetros; velocidad de flujo: 2 ml/min, 150 bar, 35 °C; fase móvil: 35 % de isopropanol/65 % de CO₂; 220 nm): Rt de LCMS (Método D) Rt = 0,90 min, *m/z* = 484.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 6.61 - 6.44 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m,3H); rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano; y Ejemplo 223 (11 mg, 16 %) como isómero 2, Rt de SFC analítica = 12,6 min: Rt de LCMS (Método D) = 0,90 min, *m/z* = 484.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.08 (m, 1H), 6.61 - 6.44 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m,3H); rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

Ejemplo 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridin-2,4-diol



Compuesto 224a. Etil 2-bromo-2-(2,6-dimetilfenil)acetato

A una solución de LiHMDS 1N en THF (4,4 ml, 4,4 mmol) en THF (7 ml) a -30 °C se agregó por goteo una solución de etil 2-(2,6-dimetilfenil)acetato (800 mg, 4,2 mmol) en THF (7 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó por goteo una solución de bromo (0,21 ml, 4,2 mmol) en THF (7 ml), luego la temperatura aumentó hasta -5 °C durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso, luego se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, luego se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 1 a 4 % EtOAc/hexanos para obtener el compuesto 224a (740 mg, 2,7 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente que se solidificó en reposo. MS *m/z* = 271.0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Compuesto 224b. (Z)-etil 3-amino-2-(2,6-dimetilfenil)hept-2-enoato

A una solución de compuesto 224a (130 mg, 0,47 mmol) en valeronitrilo (0,50 ml, 4,7 mmol) se agregó zinc activado (46 mg, 0,71 mmol), y luego ácido metansulfónico (0,61 µl, 9,4 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se vertió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 0 a 15 % EtOAc/hexanos para obtener el compuesto 224b (74 mg, 0,27 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS *m/z* = 276.5 (M+H). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.06 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 1.10 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.75 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

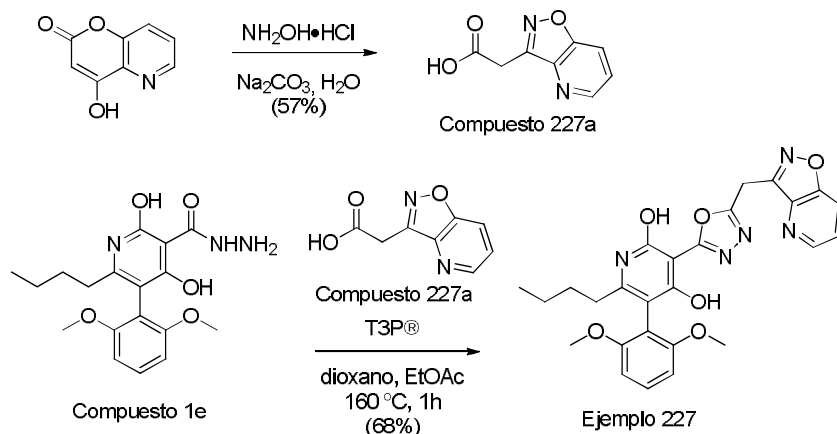
Ejemplo 224. 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridin-2,4-diol

El Ejemplo 224 se preparó del compuesto 224b como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 1 en 33 % de rendimiento. Rt de LCMS (Método A) = 2,12 min, *m/z* = 471.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.72 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.52 (br. s., 5H), 2.15 (br. s., 1H), 1.36 (br. s., 2H), 1.12 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 0.69 (t, *J*=6.9 Hz, 3H). Rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

Los Ejemplos 225 y 226 se prepararon como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 224.

Ejemplo 227. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol

35



Compuesto 227a. Ácido 2-(isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il)acético

A un matraz que contenía clorhidrato de hidroxilamina (280 mg, 4,0 mmol) se agregó 10 % de carbonato de sodio acuoso (1,5 ml, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. La solución se agregó a un matraz que contenía 4-hidroxi-2H-pirano[3,2-b]piridin-2-ona (130 mg, 0,79 mmol; preparada como se describe en DE2442666A1, 1975), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C, luego se acidificó hasta pH 2 con HCl diluido. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, luego se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto 227a (80 mg, 0,45 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS *m/z* = 179.0 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (br. s., 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.28 (dd, *J*=8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

Ejemplo 227. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol

50

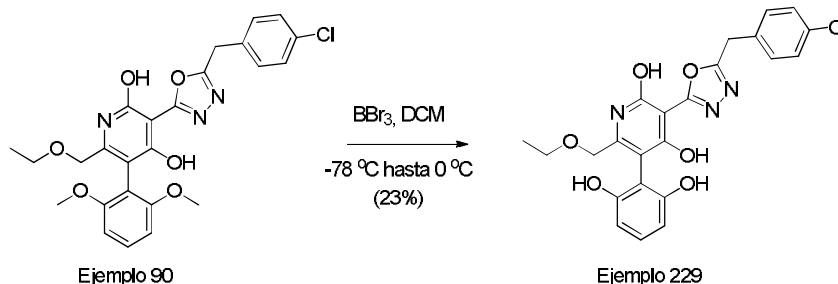
El Ejemplo 227 se preparó del compuesto 227a y el compuesto 1e como se describe en el procedimiento general

indicado para el Ejemplo 1 en 68 % de rendimiento. Rt de LCMS (Método A) = 1,56 min, m/z = 504.2 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). Rango de potencia A de EC_{50} según cAMP de APJ humano.

5

El Ejemplo 228 se preparó como se describe en el procedimiento general indicado para el Ejemplo 227.

Ejemplo 229. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol



10

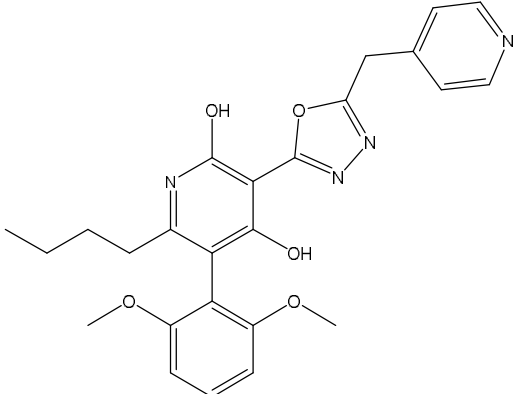
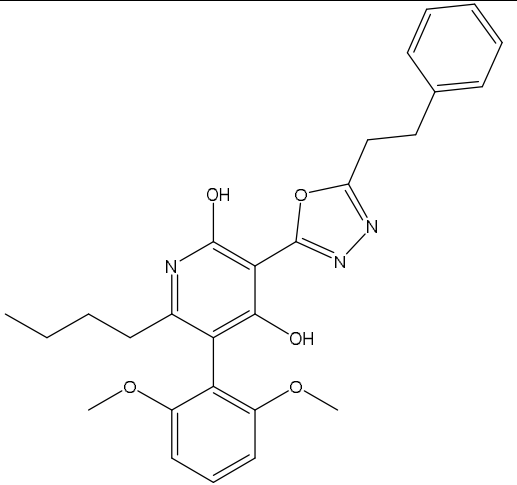
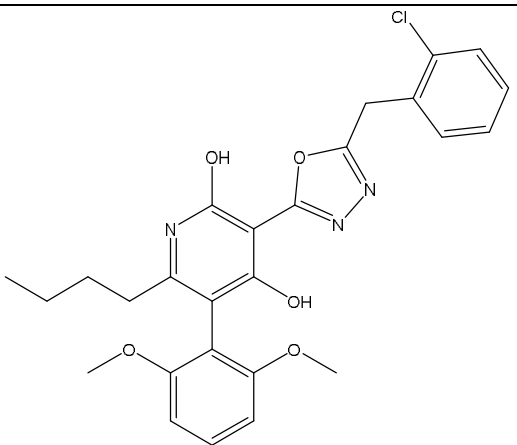
Ejemplo 229. 3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol

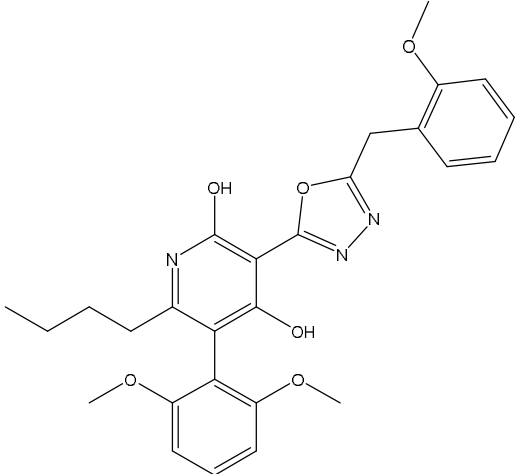
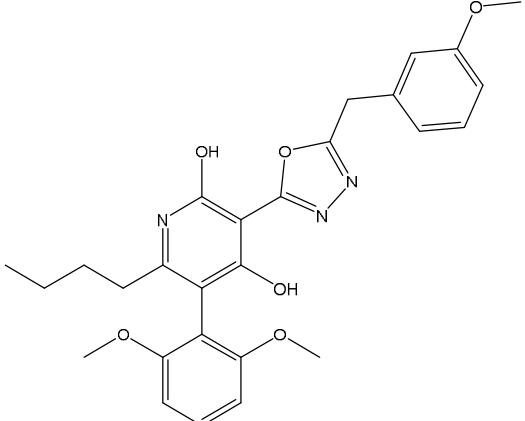
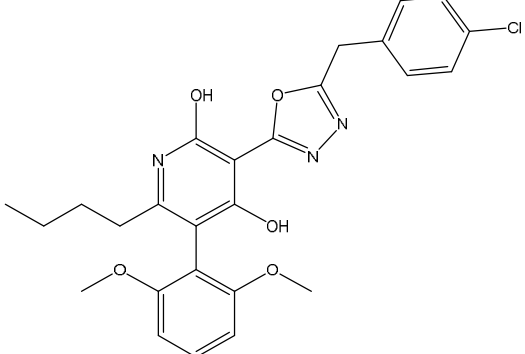
A una solución de Ejemplo 90 (86 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C se agregó BBr_3 (1,0 M en hexanos) (0,17 ml, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción luego se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 15 min. Se agregó más BBr_3 (1,0 M en hexanos) (0,09 ml, 0,09 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con DCM (2 X 15 ml), se secó en Na_2SO_4 , luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 229 (19 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método D) = 0,81 min, m/z = 470.0 [M+H] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 6.50 - 6.32 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 3H); rango de potencia B de EC_{50} según cAP de APJ humano

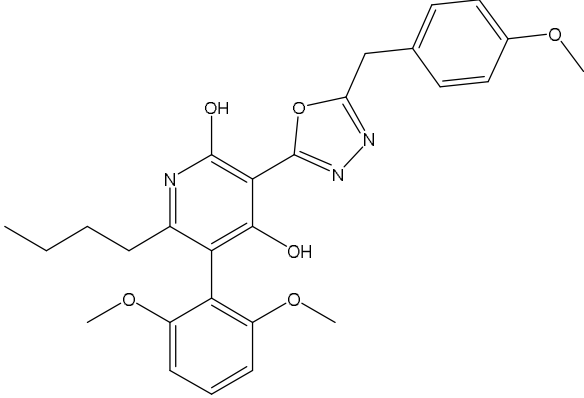
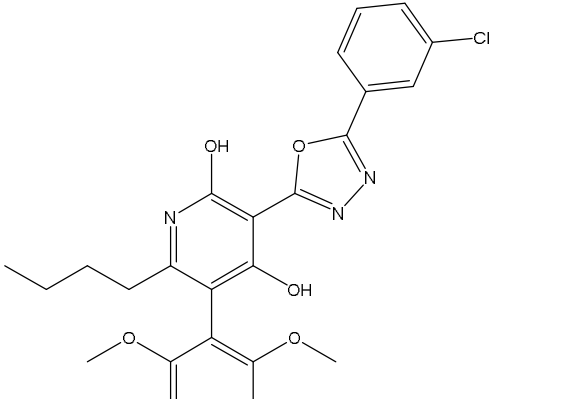
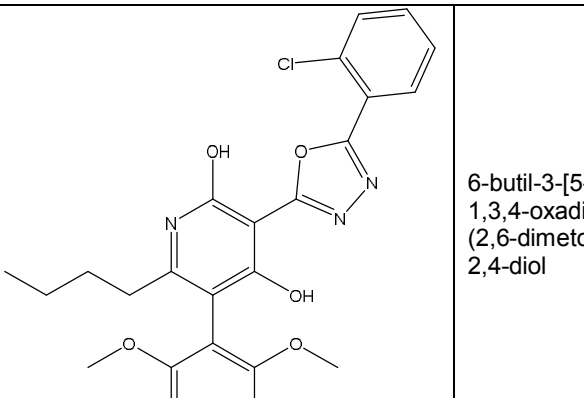
15

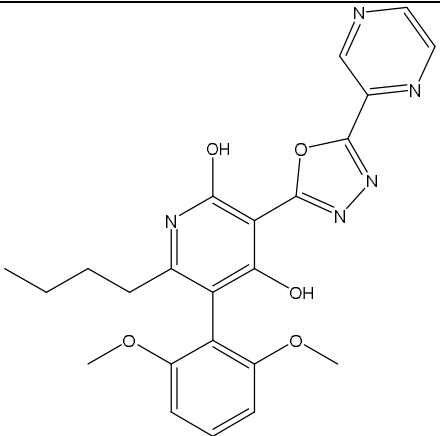
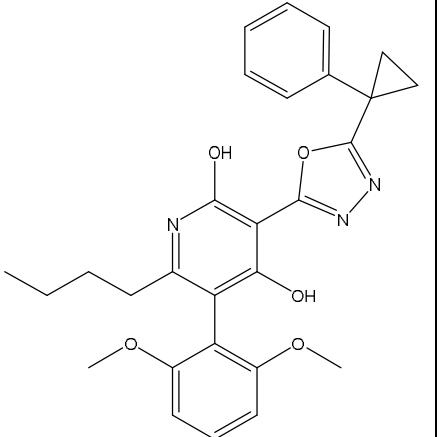
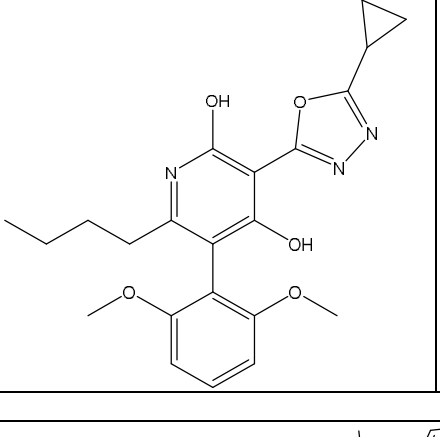
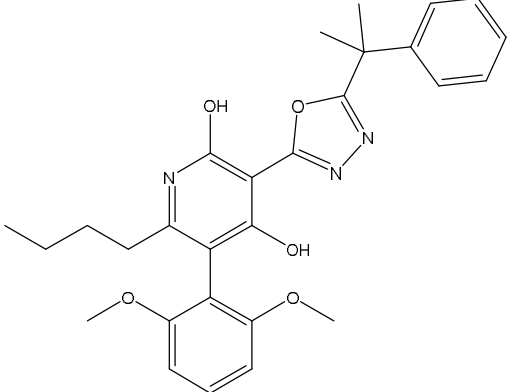
20

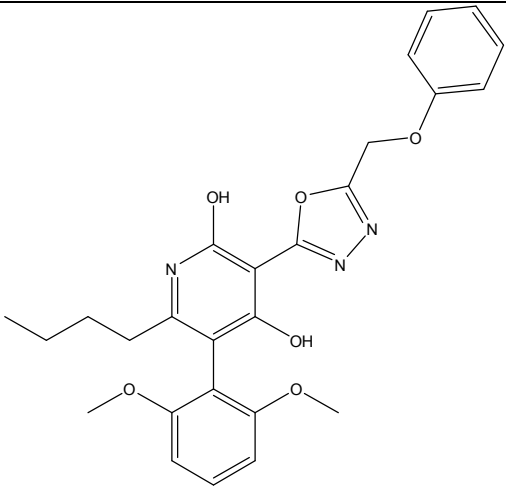
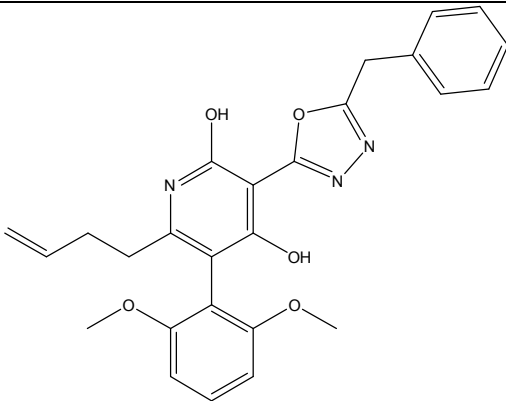
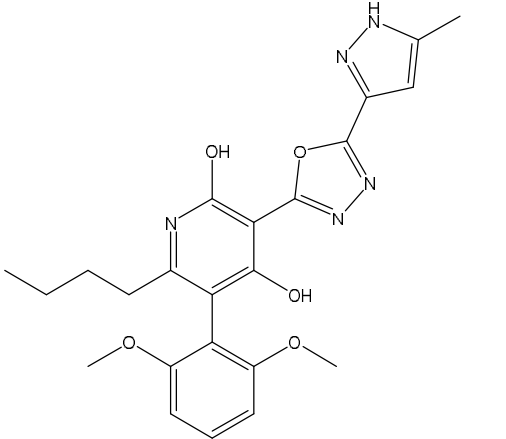
Ej. N.º	Estructura	Nombre	$^1\text{H NMR}$	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC_{50} según cAMP (nM)
2		3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,33 (quin, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,09 (sxt, $J=7,3$ Hz, 2H), 0,68 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)	2,00 A 476,3	C

3		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=5,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,37 A 463,2</p>	<p>B</p>
4		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,26 (m, 5H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,11 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,87 A 476,2</p>	<p>B</p>
5		<p>6-butil-3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 (dd, J=15,7, 4,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,87 A 496,2</p>	<p>B</p>

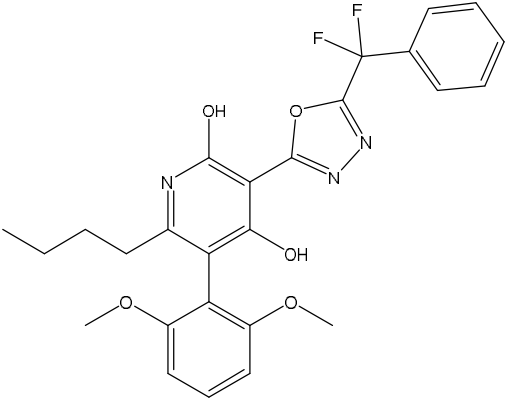
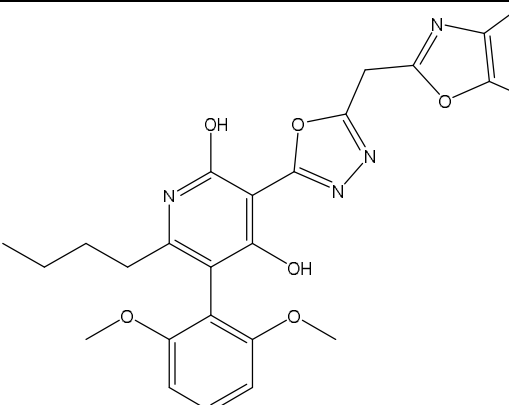
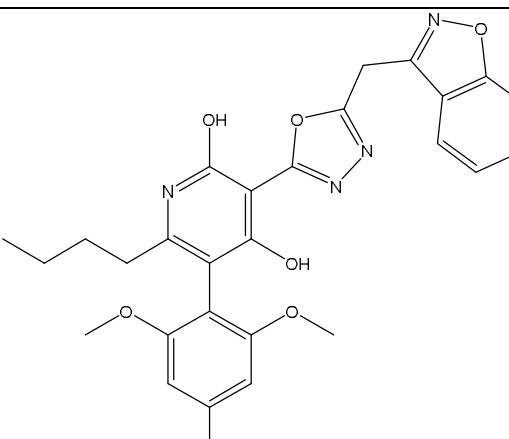
6		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,95 A 492,2	B
7		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,96 (br, s., 1H), 6,88 (dd, J=16,7, 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,78 A 492,2	A
8		6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 10,41 (br, s., 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 4H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 1,49 (dt, J=15,3, 7,5 Hz, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	2,19 C 496,1	A

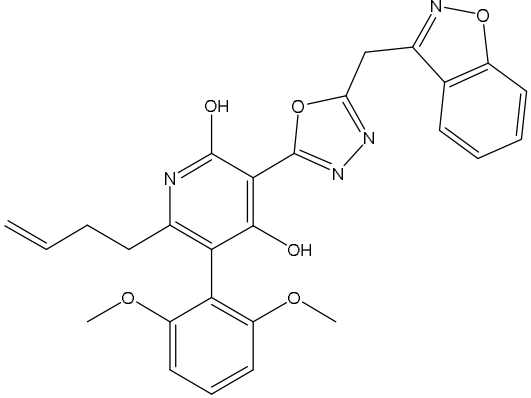
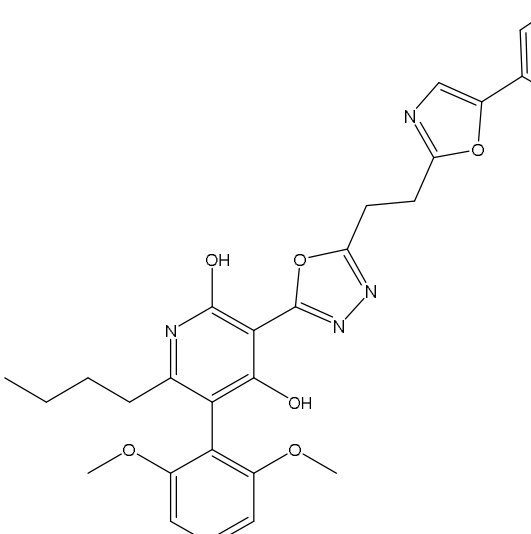
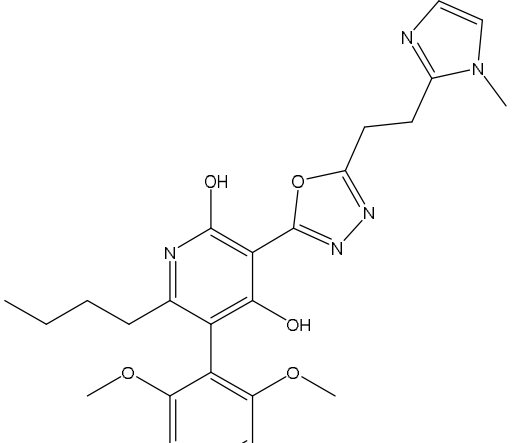
9		<p>6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-3-{5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,30 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,78 A 492,2</p>	A
10		<p>6-butyl-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (br, s., 2H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,34 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,96 A 482,1</p>	B
11		<p>6-butyl-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>1,85 A 482,1</p>	C

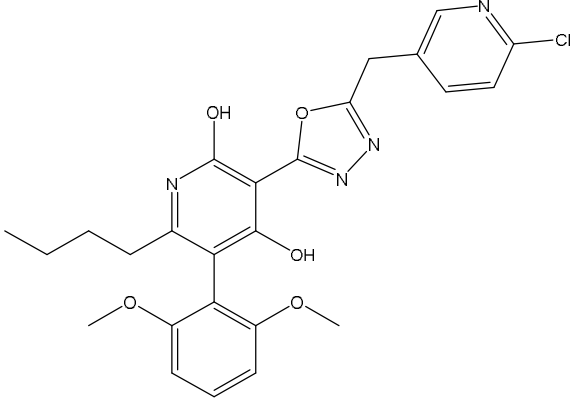
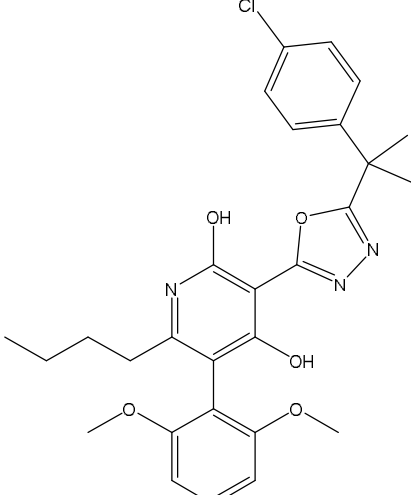
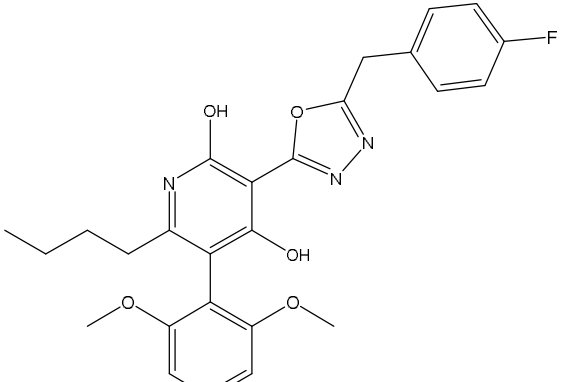
12		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,30 A 450,2	C
13		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,48 - 7,22 (m, 6H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,92 A 488,2	B
14		6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,31 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 4H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,65 A 412,2	C
15		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,78 (s, 6H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,00 A 490,3	A

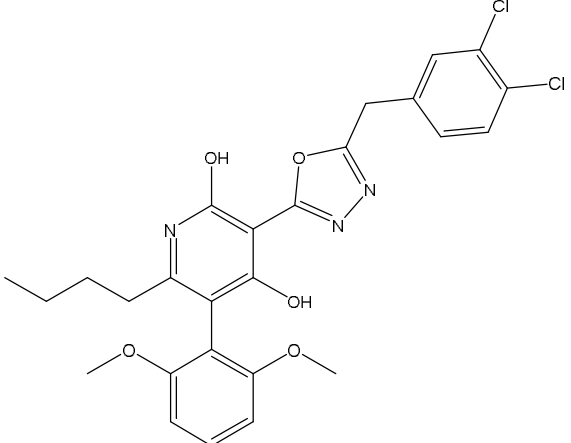
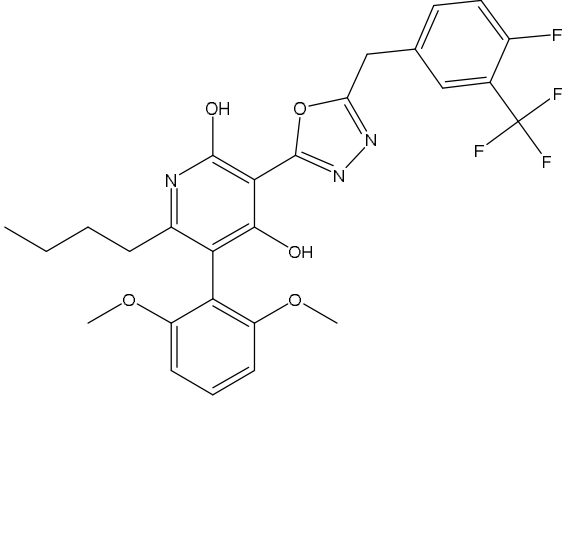
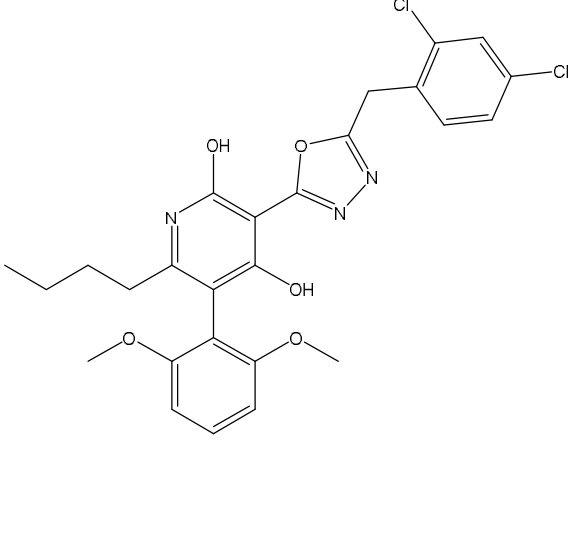
17		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,75 A 478,2	B
18		3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 11,10 (br, s., 1H), 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,66 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,69 (ddt, J=17,0, 10,3, 6,6 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,28 (q, J=7,0 Hz, 2H)</p>	2,05 C 460,1	B
19		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,67 (br, s., 1H), 3,70 (s, 6H), 2,34 (br, s., 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,34 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,10 (dd, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,76 A 452,3	C

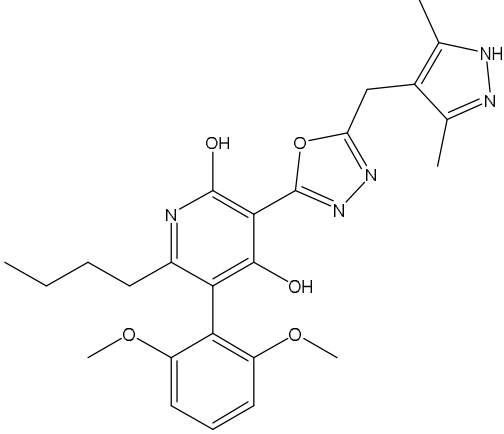
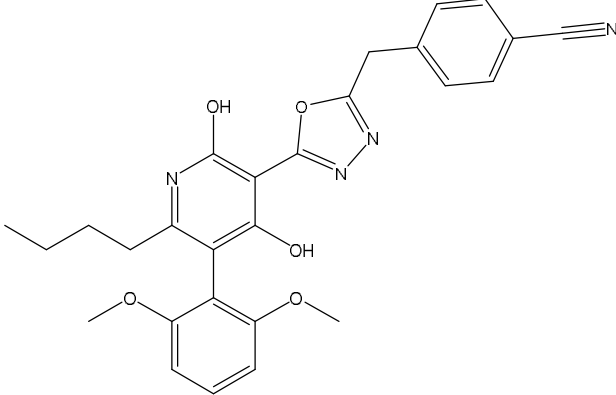
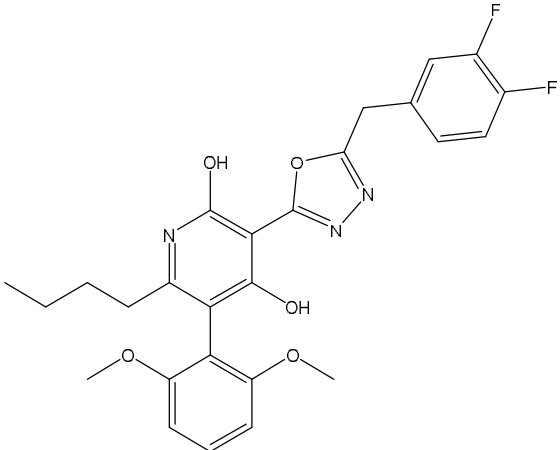
20		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 11,48 (br, s,, 1H), 7,86 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 1,50 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 2H), 0,74 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,06 C 503,1	A
21		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,63 - 8,53 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 1,91 (d, J=7,9 Hz, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 464,2	A
22		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,29 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,42 (br, s,, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,07 (br, s,, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,57 B 464,3	B
23		6-butil-3-[5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,32 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,92 A 496,2	A

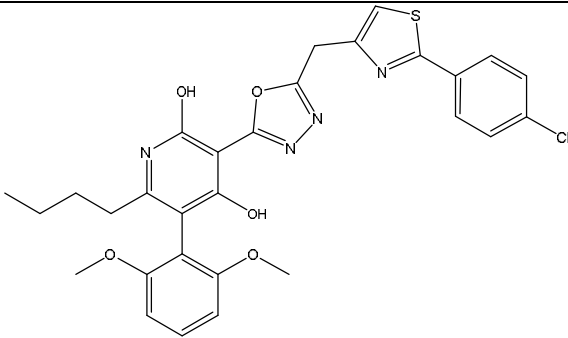
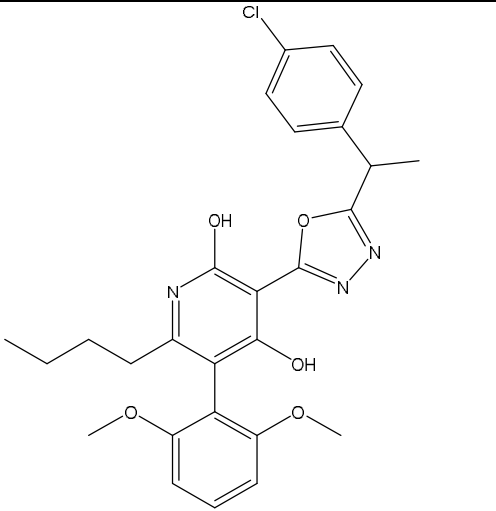
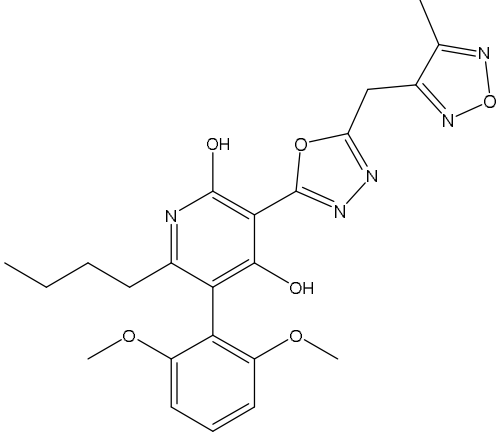
24		6-butil-3-[5-(difluoro(fenil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,97 A 498,4	B
25		3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,76 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,71 A 503,4	A
26		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,96 A 517,4	A

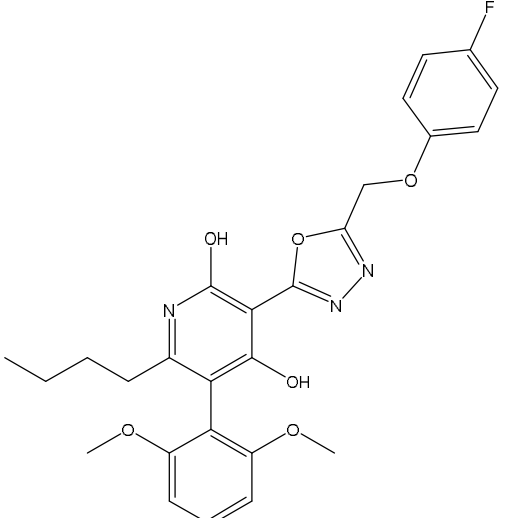
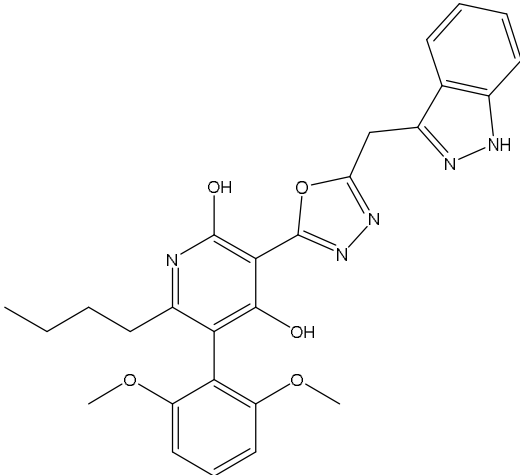
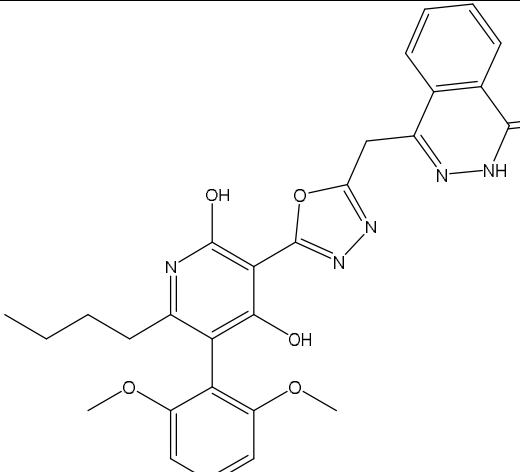
27		<p>3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-6-(but-3-en-1-yl)-5-(2,6-dimethoxyphenyl)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (br, s., 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,69 - 5,57 (m, 1H), 4,93 (br, s., 2H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 3,35 (br, s., 6H), 2,24 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,11 (d, J=6,4 Hz, 2H)</p>	1,75 A 501,4	A
28		<p>6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-3-{5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,56 (br, s., 1H), 7,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,35 (br, s., 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,70 (br, s., 6H), 3,47 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,37 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,10 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (t, J=6,6 Hz, 3H)</p>	1,91 A 543,4	B
29		<p>6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (br, s., 1H), 7,50 (br, s., 1H), 7,36 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,83 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 3,47 (br, s., 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (br, s., 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	1,34 A 480,4	A

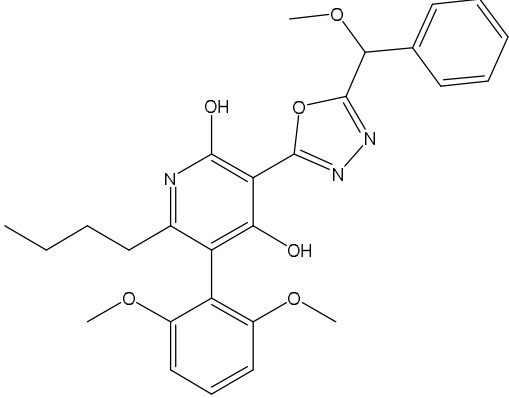
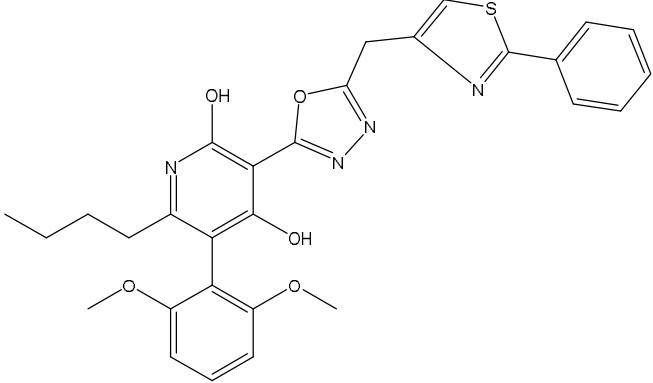
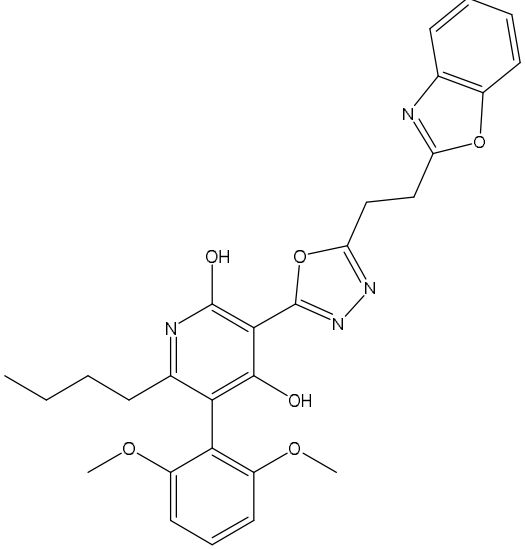
30		<p>6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (br, s,, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,46 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)</p>	1,62 A 497,3	A
31		<p>6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 3H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,79 (br, s,, 6H), 1,32 (br, s,, 2H), 1,08 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)</p>	2,16 A 524,4	A
32		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (br, s,, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,38 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)</p>	1,83 A 480,4	A

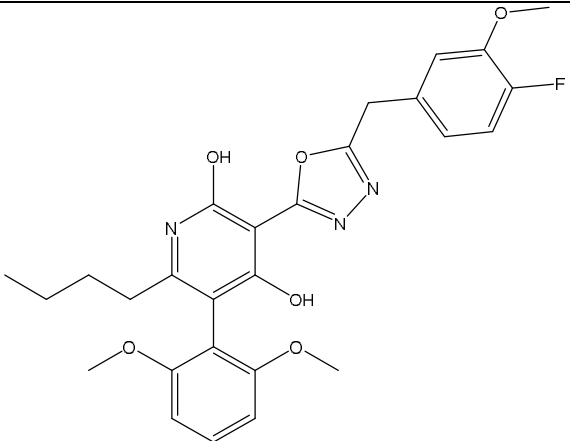
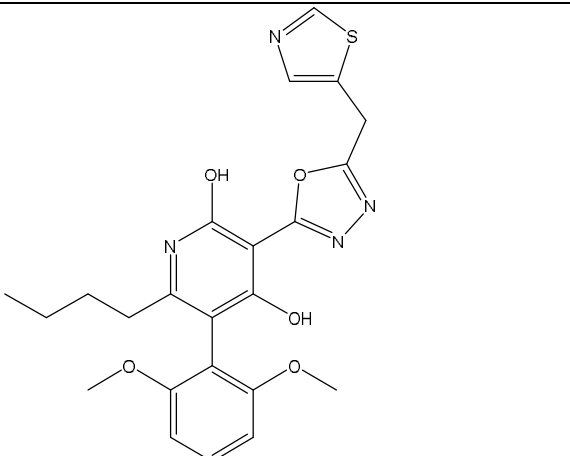
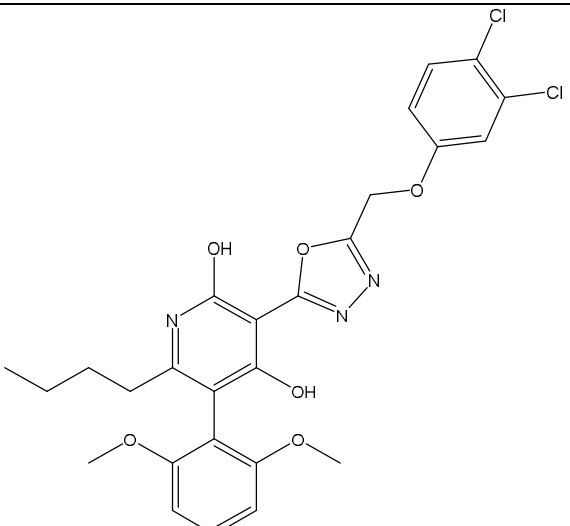
33		6-butyl-3-{5-[(3,4-dichlorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,64 (br, s,, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 2H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,35 (br, s,, 2H), 3,62 (br, s,, 6H), 2,07 (br, s,, 2H), 1,26 (br, s,, 2H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,59 (t, J=6,7 Hz, 3H)</p>	2,07 A 530,3	A
34		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,78 (br, s,, 1H), 7,53 (t, J=9,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,50 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,73 - 0,60 (m, 3H)</p>	2,03 A 548,3	B
35		6-butyl-3-{5-[(2,4-dichlorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (br, s,, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,61 (m, 3H)</p>	2,07 A 530,3	A

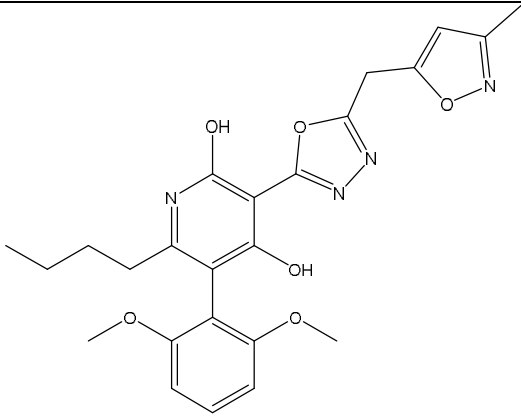
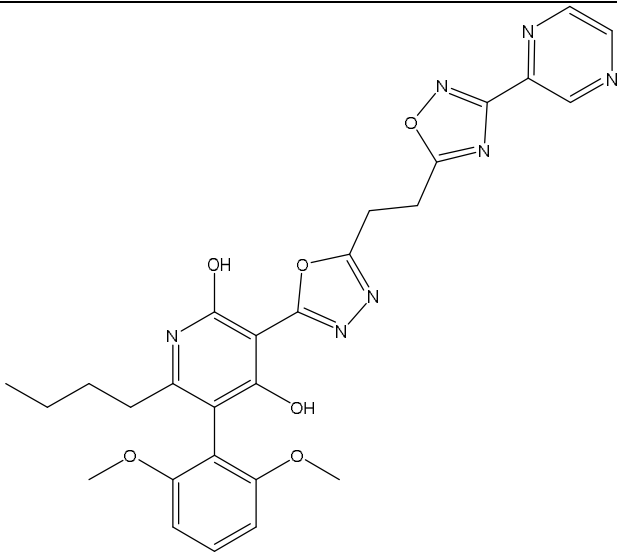
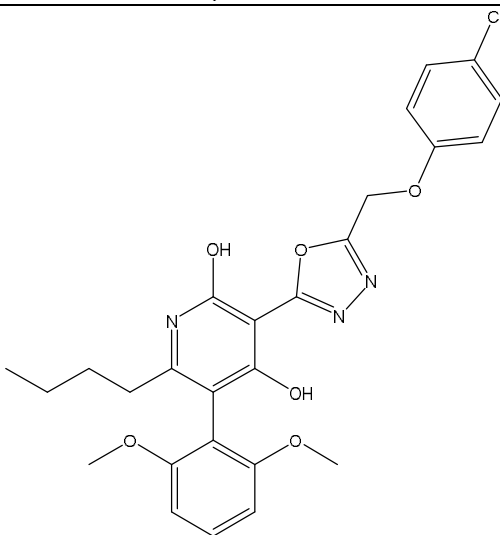
36		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,06 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,20 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)</p>	1,47 A 480,4	B
37		4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzonnitrilo	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,51 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,13 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)</p>	1,73 A 487,4	A
38		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,17 (br, s., 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,33 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,59 (t, J=6,6 Hz, 3H)</p>	1,86 A 498,4	A

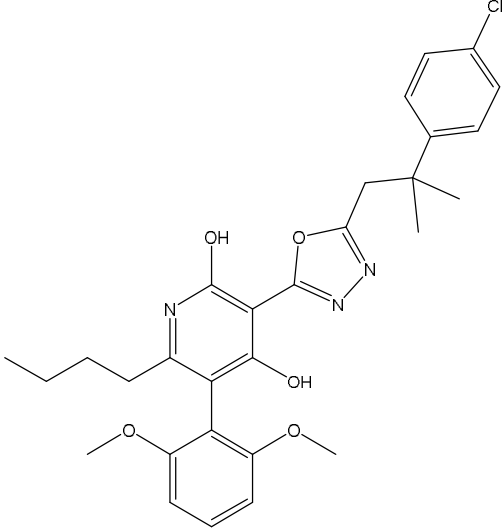
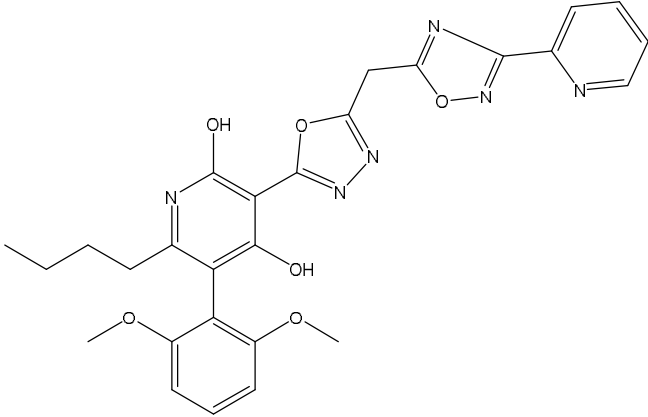
39		6-butil-3-(5-[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,72 (br, s., 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,58 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,3 Hz, 3H)</p>	2,12 A 579,3	B
40		6-butil-3-[5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,62 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,69 (br, s., 6H), 2,13 (br, s., 2H), 1,67 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)</p>	2,07 A 510,3	A
41		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,73 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,42 (br, s., 3H), 2,14 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	1,57 A 468,4	A

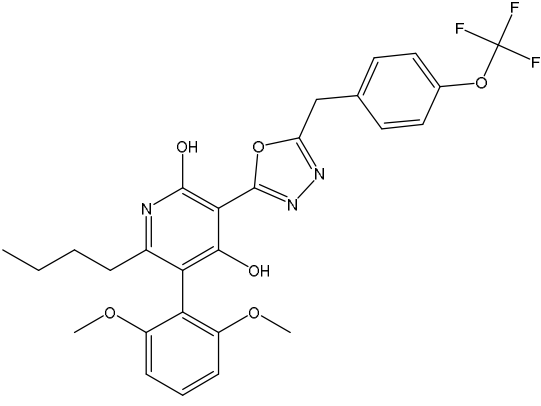
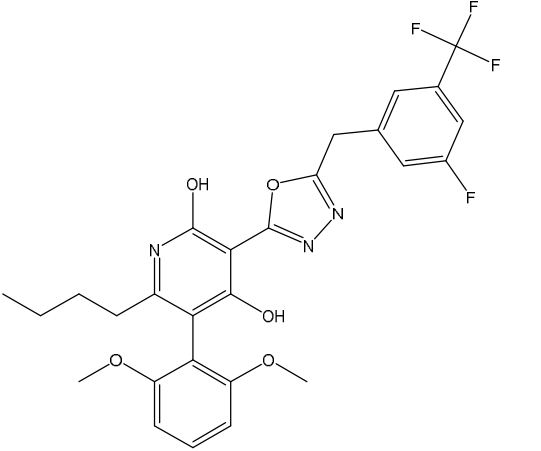
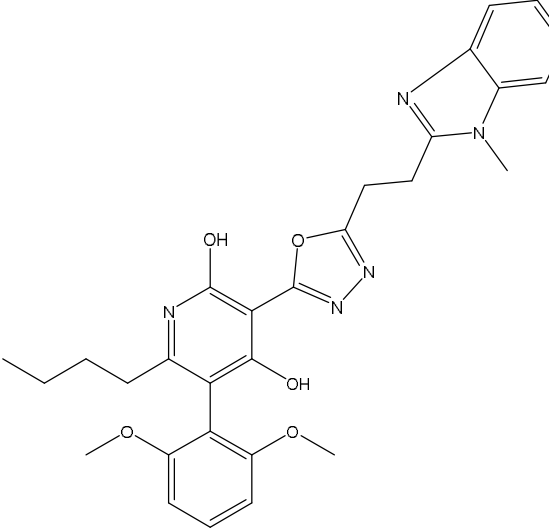
42		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 4H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,47 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)</p>	1,84 A 496,4	B
43		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,12 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,71 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)</p>	1,68 A 502,4	A
44		4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,98 (t, J=6,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,78 (br, s., 2H), 3,34 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)</p>	1,46 A 530,4	B

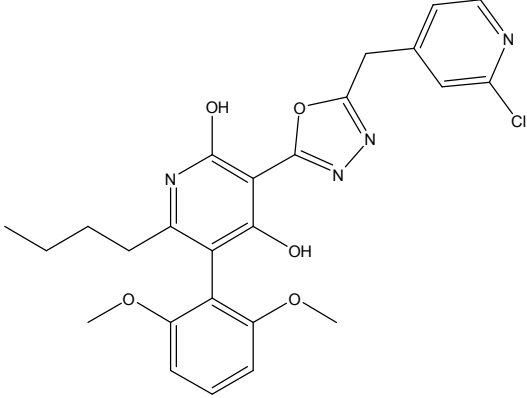
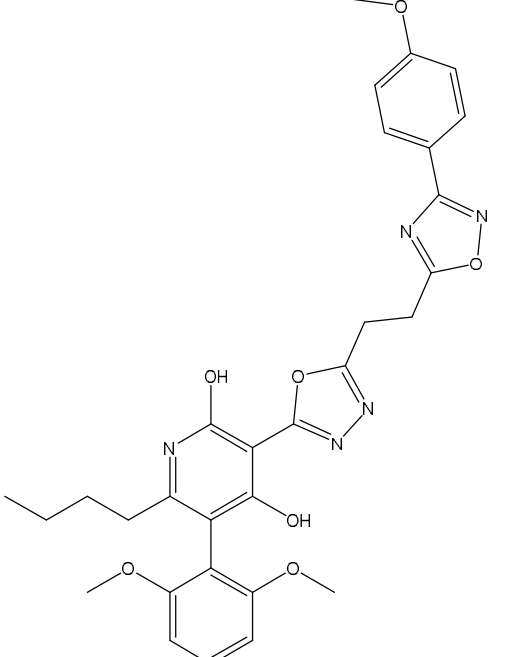
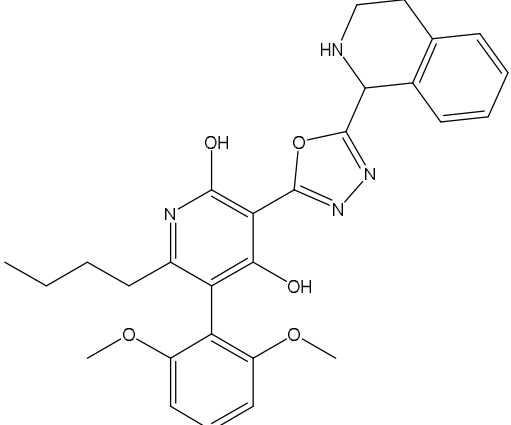
45		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,3 Hz, 3H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,86 (br, s., 1H), 3,69 (br, s., 6H), 3,41 (br, s., 3H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,81 A 492,4	B
46		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (d, J=3,7 Hz, 2H), 7,69 (br, s., 1H), 7,50 (br, s., 3H), 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,59 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,71 - 0,60 (m, 3H)	1,95 A 545,3	A
47		3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,36 (br, s., 3H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 3,53 (d, J=10,7 Hz, 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=6,4 Hz, 3H)	1,77 A 517,4	A

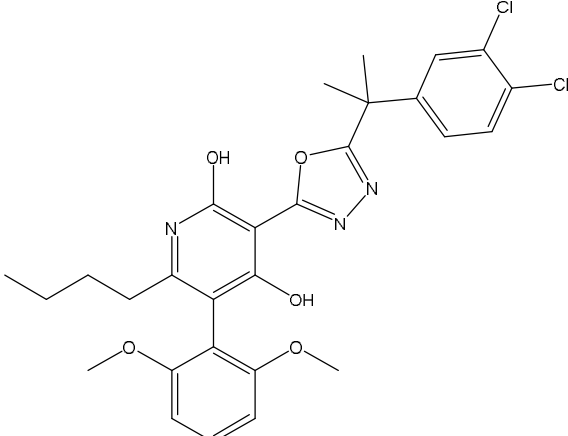
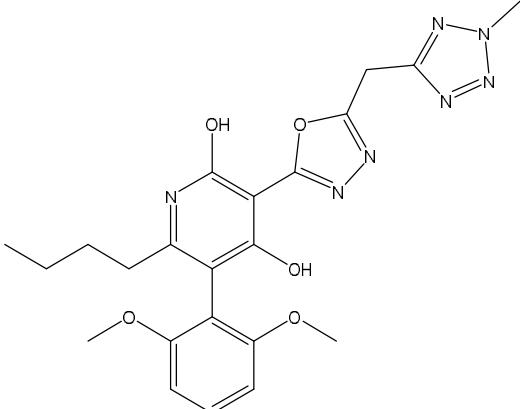
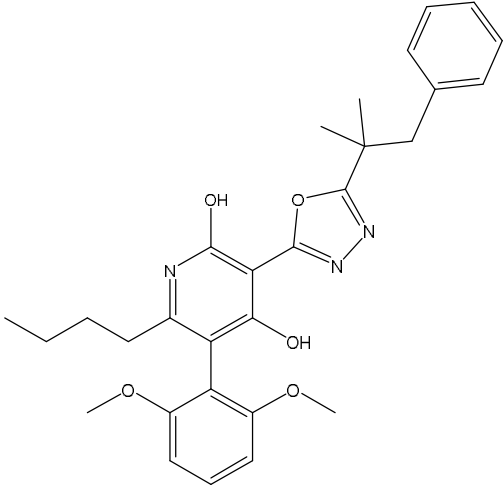
48		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,92 (br, s., 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,36 (br, s., 2H), 3,86 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	1,84 A 510,4	A
49		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (br, s., 1H), 7,91 (br, s., 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,72 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	1,44 A 469,3	C
50		<p>6-butil-3-[5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,56 (br, s., 2H), 3,70 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	2,08 A 546,3	B

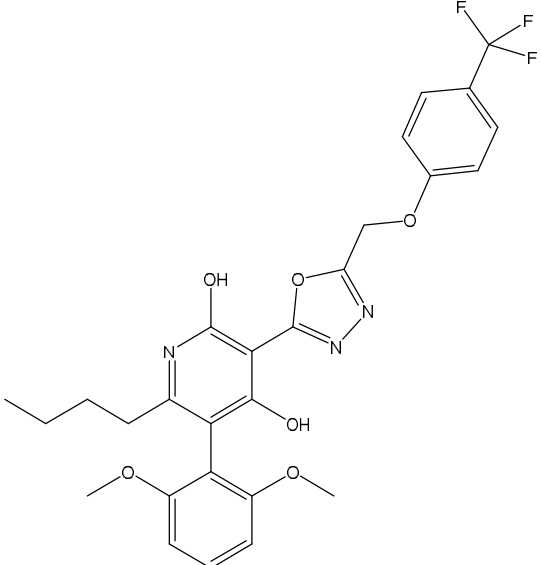
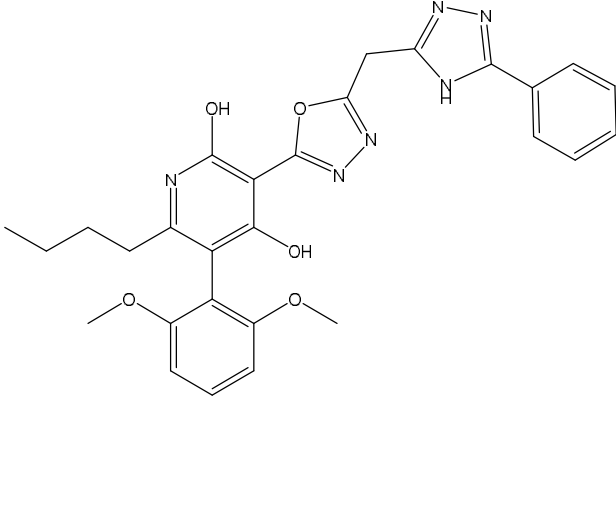
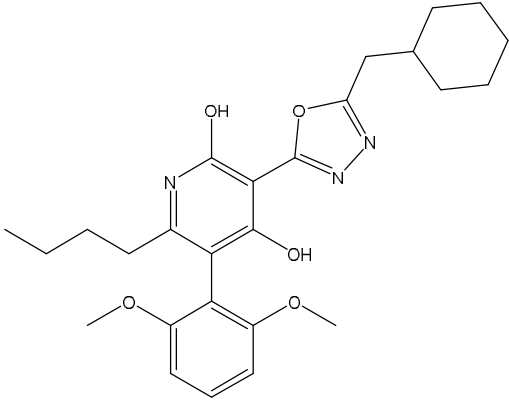
51		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,40 (br, s,, 1H), 4,66 (br, s,, 2H), 3,70 (br, s,, 6H), 2,24 (br, s,, 3H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,34 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)</p>	1,51 A 467,4	A
52		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (br, s,, 1H), 8,87 (br, s,, 2H), 7,34 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 3,60 (d, J=14,6 Hz, 4H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 3H)</p>	1,52 A 546,4	A
53		6-butil-3-[5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,50 (br, s,, 2H), 3,70 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,34 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)</p>	1,94 A 512,3	B

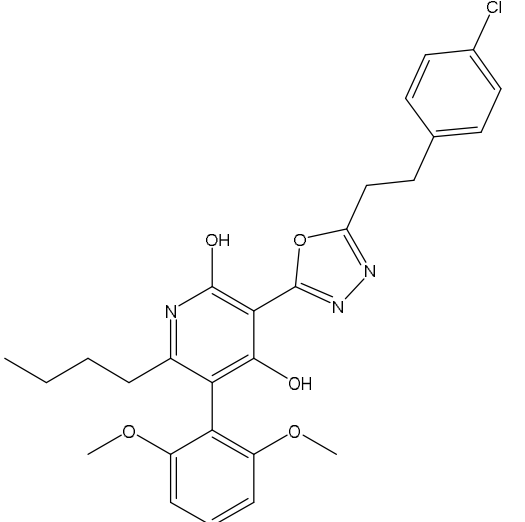
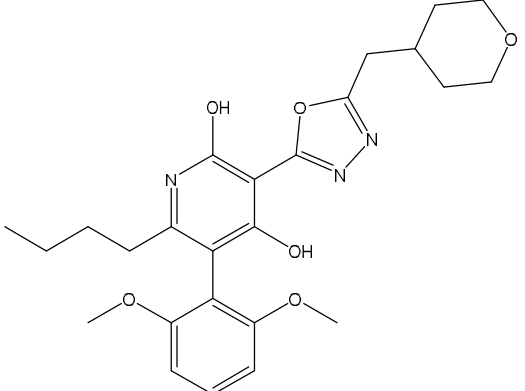
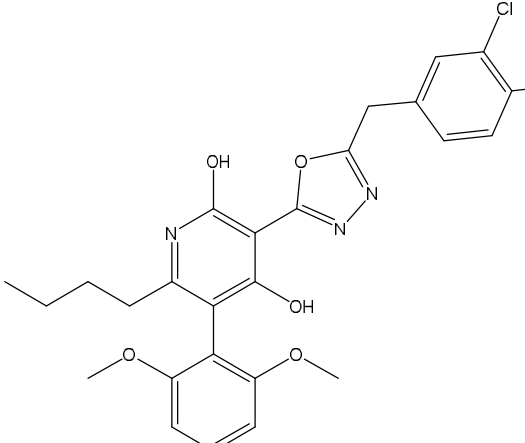
54		<p>6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (br, s., 4H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,98 (br, s., 3H), 0,83 (br, s., 3H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	<p>2,35 A 538,4</p>	A
55		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,81 - 8,75 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,63 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,70 (s, 7H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,09 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)</p>	<p>0,93 D 531,2</p>	A

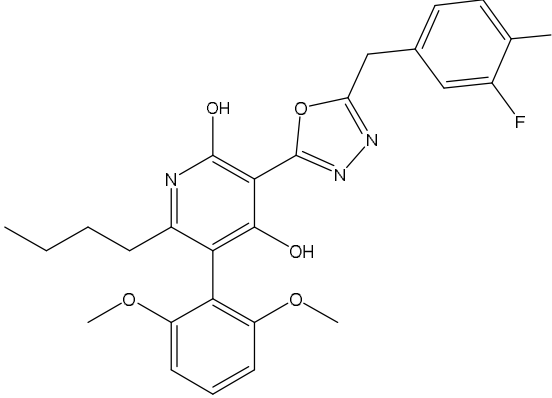
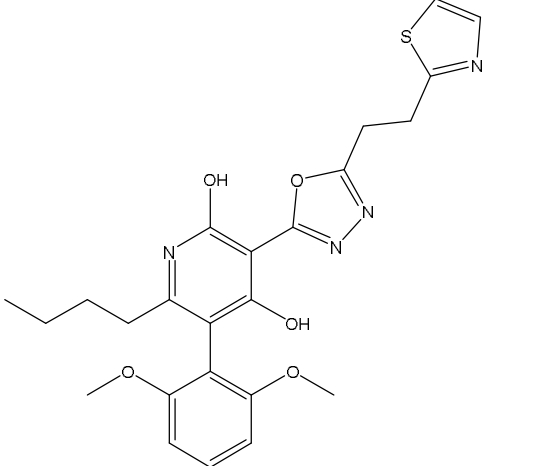
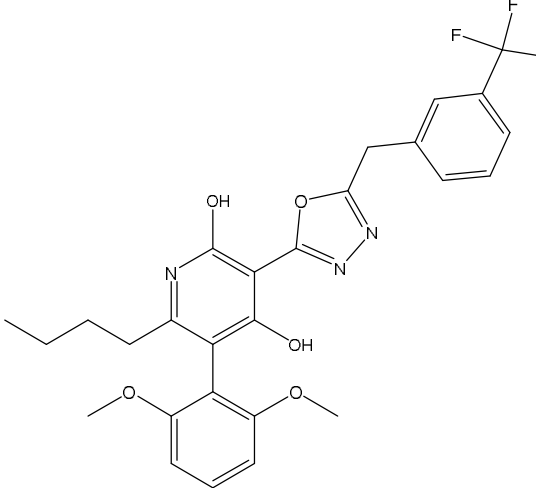
56		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-([4-(trifluorometoksi)fenil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,44 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 6,65 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,37 (br, s., 2H), 3,62 (br, s., 6H), 2,07 (br, s., 2H), 1,26 (br, s., 2H), 1,01 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)</p>	2,09 A 546,4	A
57		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-([3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (br, s., 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,56 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)</p>	2,07 A 548,3	B
58		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,81 (br, s., 3H), 3,69 (br, s., 6H), 3,55 (br, s., 2H), 3,44 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,67 (br, s., 3H)</p>	1,67 A 530,4	A

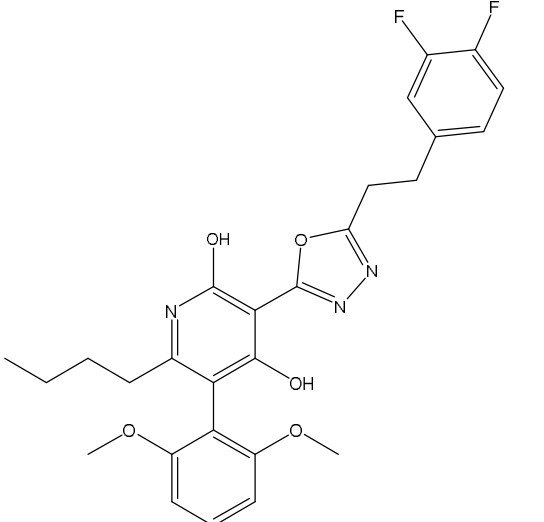
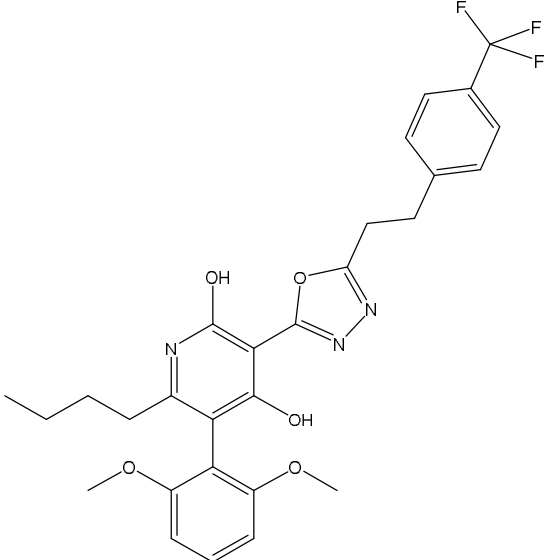
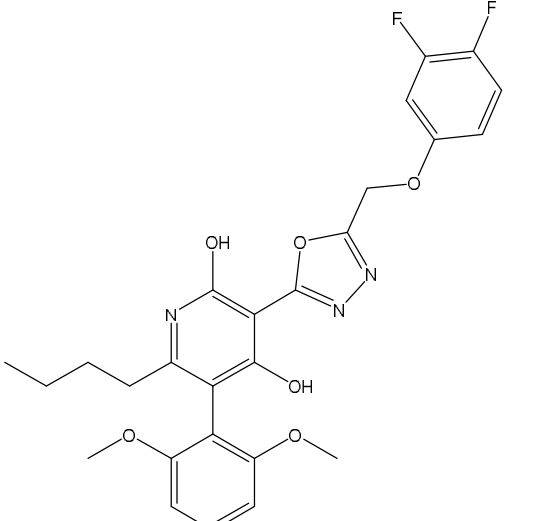
59		6-butil-3-{5-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (br, s,, 1H), 7,60 (br, s,, 1H), 7,45 (br, s,, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,51 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,34 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)	1,62 A 497,4	A
60		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,76 (br, s,, 3H), 3,62 (br, s,, 6H), 3,47 (br, s,, 4H), 2,08 (br, s,, 2H), 1,27 (br, s,, 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s,, 3H)	1,92 A 574,4	B
61		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J=12,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,29 (br, s,, 1H), 3,62 (br, s,, 6H), 3,49 (br, s,, 2H), 3,05 (br, s,, 2H), 2,09 (br, s,, 2H), 1,26 (br, s,, 2H), 1,02 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,59 (br, s,, 3H)	1,69 A 503,4	A

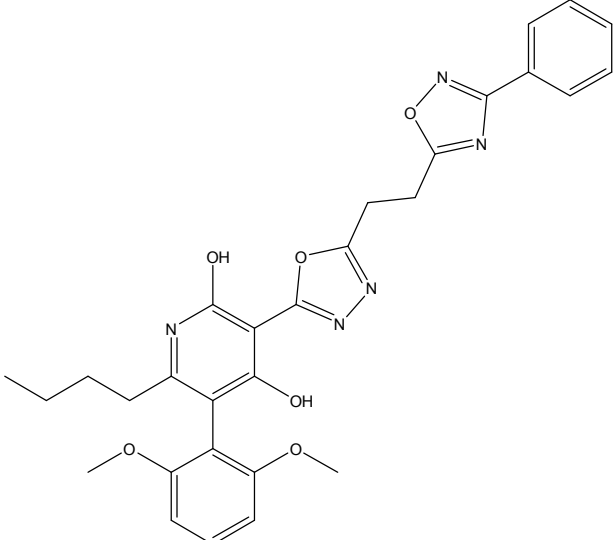
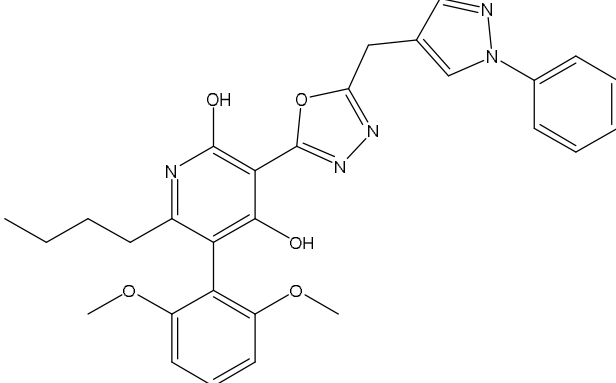
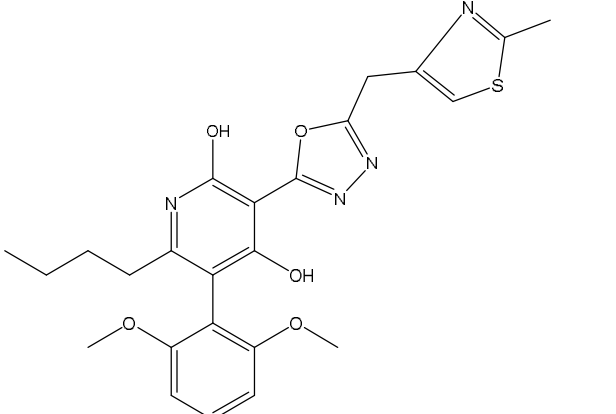
62		6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,80 (br, s., 6H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,30 A 558,3	A
63		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,86 (br, s., 2H), 4,05 (br, s., 3H), 3,62 (br, s., 6H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)	1,32 A 468,4	A
64		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,71 (br, s., 6H), 3,05 (br, s., 2H), 2,17 (br, s., 2H), 1,40 (br, s., 6H), 1,35 (br, s., 2H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 2H), 0,68 (br, s., 3H)	2,12 A 504,4	A

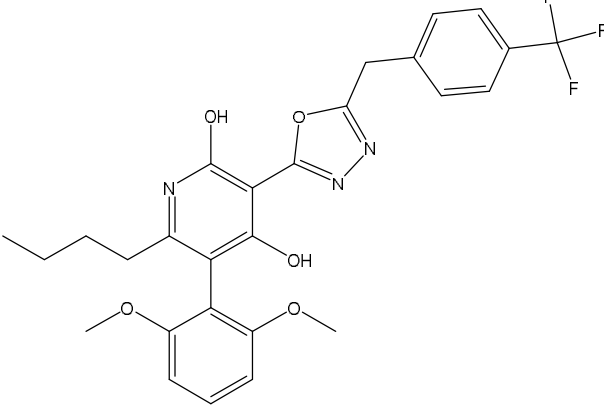
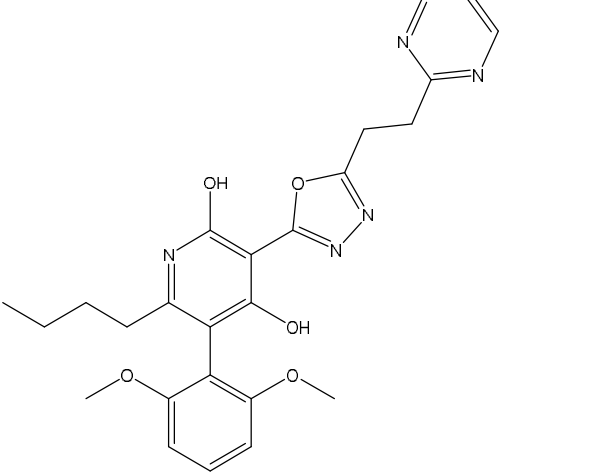
65		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,54 (br, s,, 2H), 3,62 (br, s,, 6H), 2,08 (br, s,, 2H), 1,27 (br, s,, 2H), 1,02 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,59 (br, s,, 3H)</p>	2,01 A 546,3	B
66		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,57 (br, s,, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,00 C 529,2	A
67		<p>6-butil-3-[5-(ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,83 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,86 - 1,56 (m, 6H), 1,39 - 0,99 (m, 9H), 0,67 (br, s,, 3H)</p>	2,11 A 468,5	A

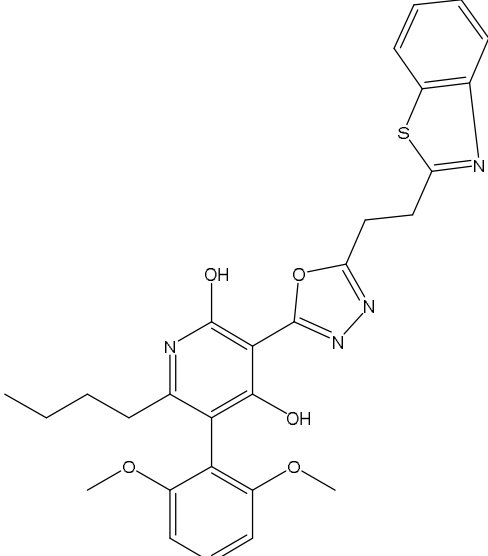
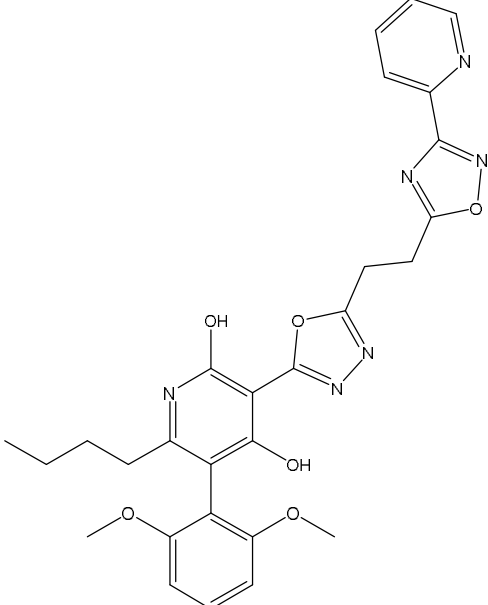
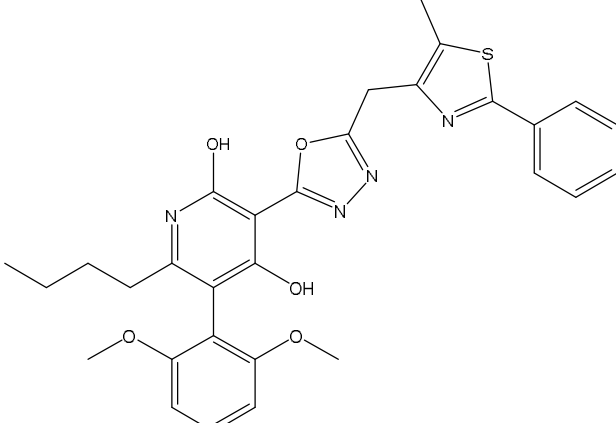
68		6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (br, s,, 5H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 3,26 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,10 (br, s,, 2H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,34 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)</p>	2,05 A 510,4	A
69		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(oxan-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,85 (d, J=11,0 Hz, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 3,30 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,90 (br, s,, 2H), 2,14 (br, s,, 2H), 2,03 (br, s,, 1H), 1,65 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,33 (d, J=10,1 Hz, 4H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,67 (br, s,, 3H)</p>	1,56 A 470,4	B
70		6-butil-3-{5-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (br, s,, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,41 (br, s,, 2H), 3,69 (br, s,, 6H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,66 (br, s,, 3H)</p>	1,98 A 514,3	A

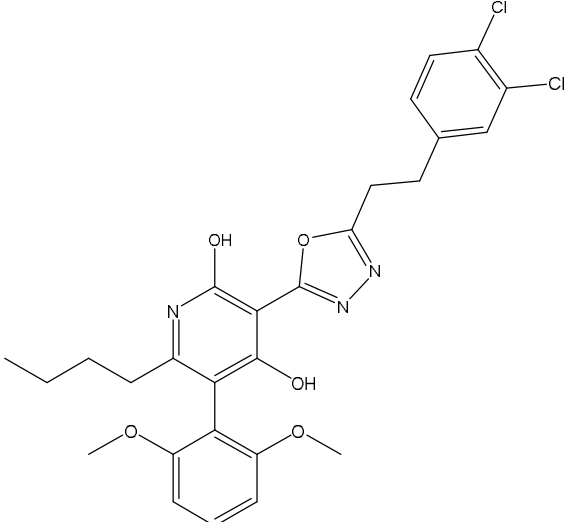
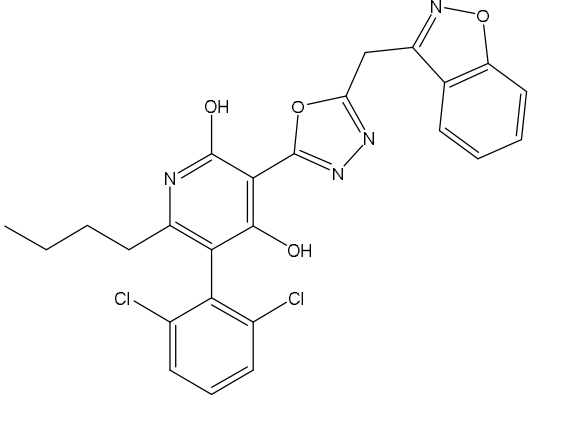
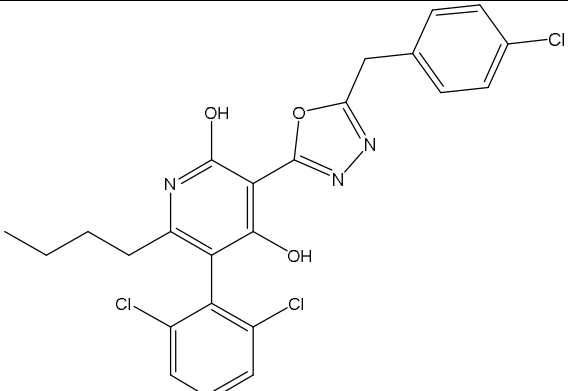
71		6-butil-3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,72 (br, s., 2H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,08 D 514,1	A
72		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,72 (br, s., 1H), 7,61 (br, s., 1H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,70 (br, s., 6H), 3,53 (br, s., 2H), 3,44 (br, s., 2H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,67 (br, s., 3H)	1,58 A 483,4	A
73		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-(trifluorometil)fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,82 (br, s., 1H), 7,69 (br, s., 2H), 7,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,52 (br, s., 2H), 3,69 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br, s., 3H)	2,01 A 530,2	B

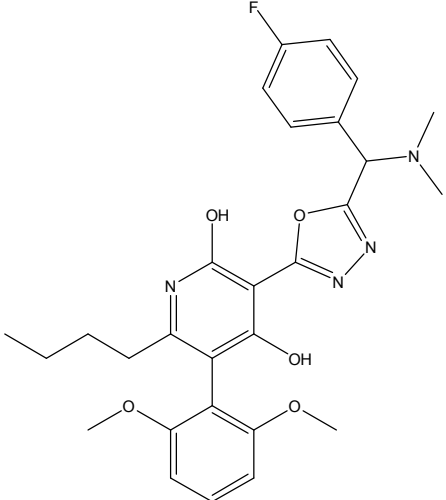
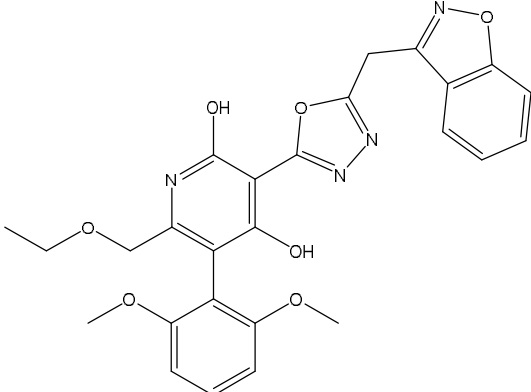
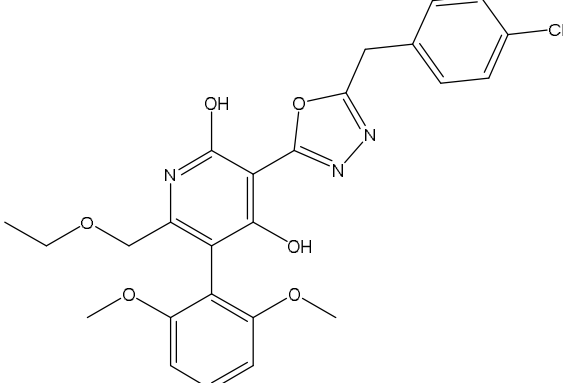
74		6-butil-3-[5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,36 (t, J=9,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,09 (br, s., 1H), 6,67 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,62 (br, s., 6H), 3,21 (br, s., 2H), 3,04 (br, s., 2H), 2,09 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,59 (br, s., 3H)</p>	1,99 A 512,4	A
75		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[2-(4-(trifluorometil)fenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,65 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,68 (br, s., 6H), 3,31 (br, s., 2H), 3,20 (br, s., 2H), 2,15 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)</p>	2,12 A 544,3	B
76		6-butil-3-[5-(3-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (br, s., 1H), 6,96 (br, s., 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,48 (br, s., 2H), 3,68 (br, s., 6H), 2,14 (br, s., 2H), 1,33 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)</p>	1,87 A 513,9	B

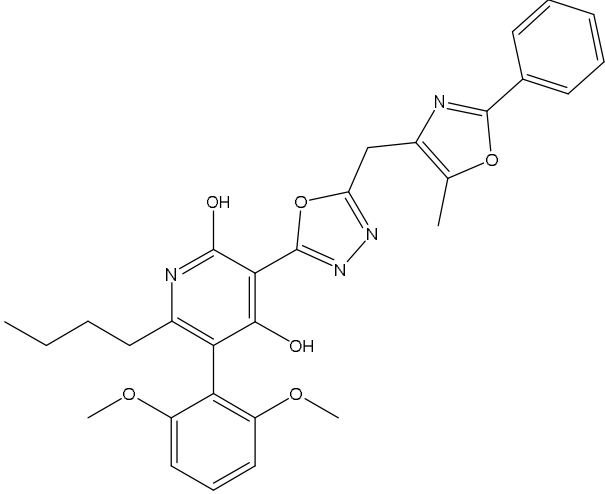
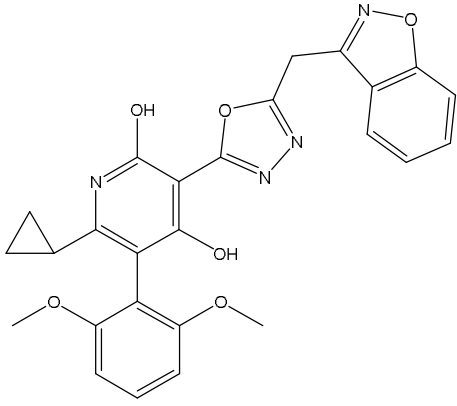
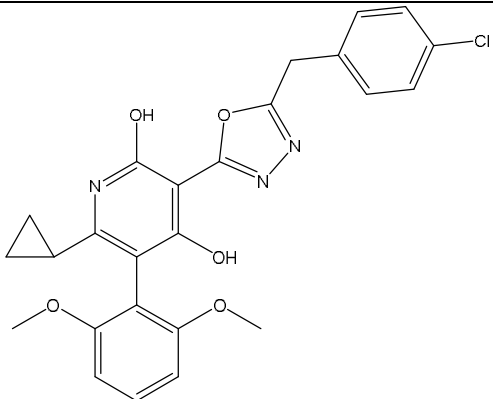
77		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,98 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,67 (br, s., 6H), 3,58 - 3,37 (m, 4H), 2,14 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,08 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,65 (br, s., 3H)</p>	1,92 A 544,3	B
78		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (br, s., 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,49 (br, s., 2H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 6,73 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,30 (br, s., 2H), 3,68 (br, s., 6H), 2,15 (br, s., 2H), 1,32 (br, s., 2H), 1,09 (br, s., 2H), 0,65 (br, s., 3H)</p>	2,01 B 528,4	B
79		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,33 (dt, J=15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,90 C 483,1	A

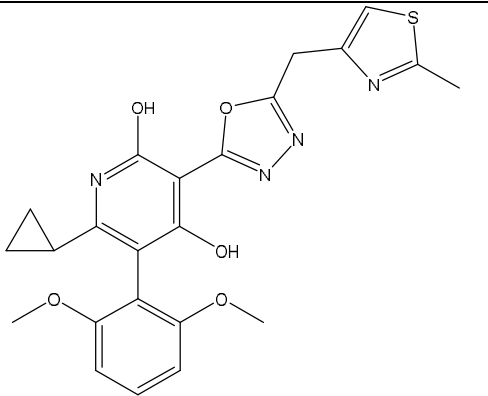
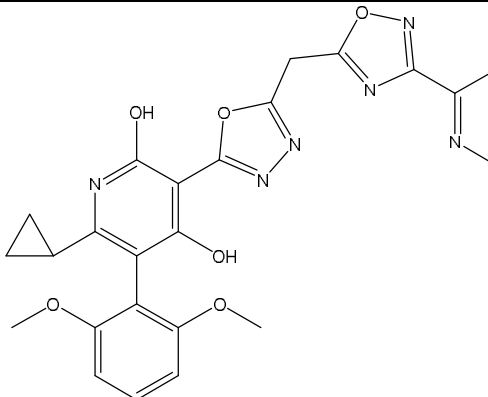
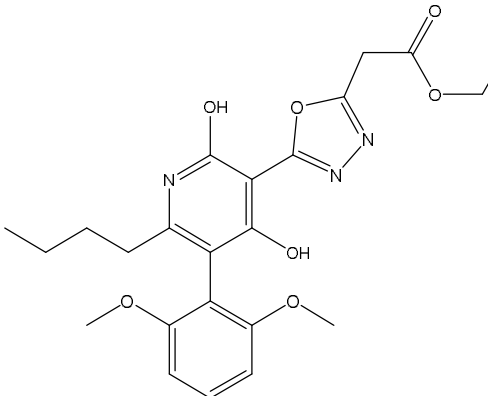
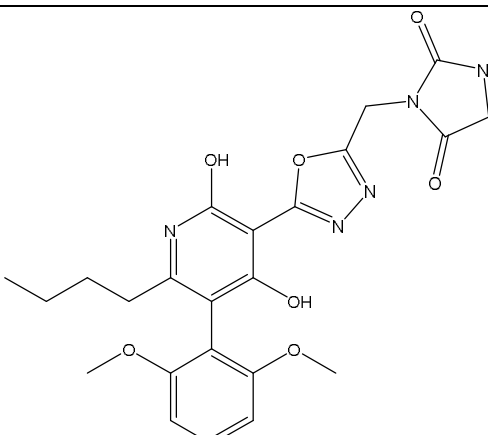
80		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,61 (br, s,, 2H), 7,34 (br, s,, 1H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,48 (br, s,, 2H), 3,67 (br, s,, 6H), 2,13 (br, s,, 2H), 1,31 (br, s,, 2H), 1,08 (br, s,, 2H), 0,65 (br, s,, 3H)</p>	2,16 B 530,2	A
81		<p>6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (br, s,, 2H), 7,36 (d, J=4,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 2H), 3,68 (br, s,, 6H), 3,50 (d, J=13,7 Hz, 2H), 3,44 (br, s,, 2H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,33 (br, s,, 2H), 1,08 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,65 (br, s,, 3H)</p>	1,43 A 477,9	A

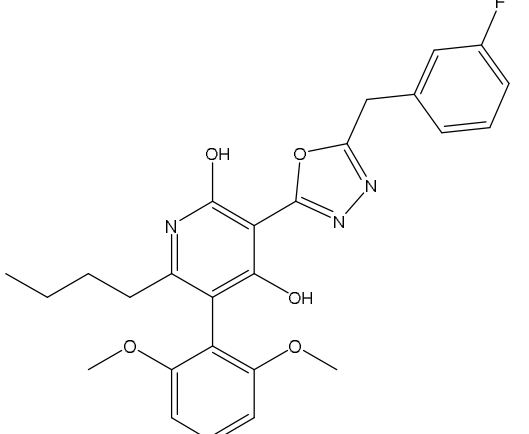
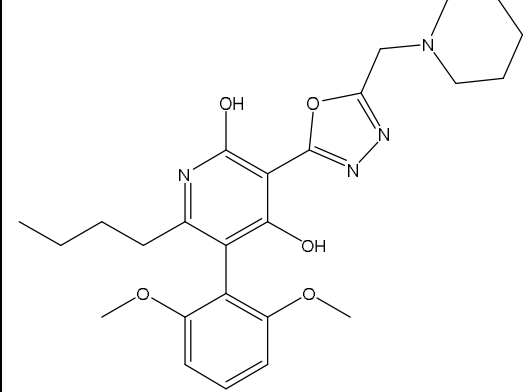
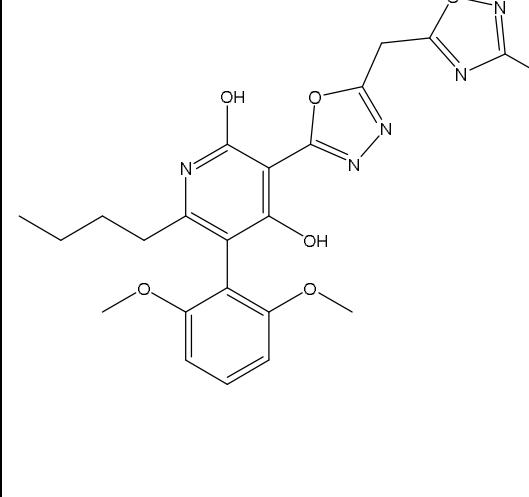
82		3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-yl)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (s, 1H), 8,07 (dd, J=8,0, 0,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (td, J=7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,67 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,56 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	2,07 C 533,2	A
83		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{2-[3-(piridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]etil}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (br, s,, 1H), 8,05 (br, s,, 1H), 8,01 (br, s,, 1H), 7,60 (br, s,, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,67 (br, s,, 6H), 3,58 (br, s,, 2H), 3,50 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,15 (br, s,, 2H), 1,32 (br, s,, 2H), 1,07 (br, s,, 2H), 0,65 (br, s,, 3H)</p>	1,65 A 545,2	A
84		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (br, s,, 2H), 7,46 (br, s,, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,47 (br, s,, 2H), 3,67 (br, s,, 6H), 2,55 (br, s,, 3H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,32 (br, s,, 2H), 1,07 (br, s,, 2H), 0,64 (br, s,, 3H)</p>	2,19 B 559,2	A

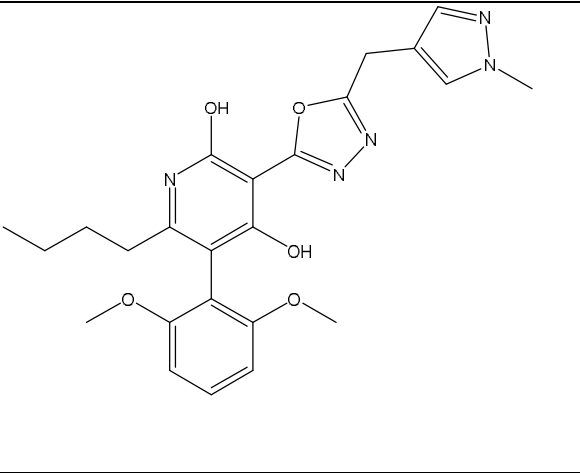
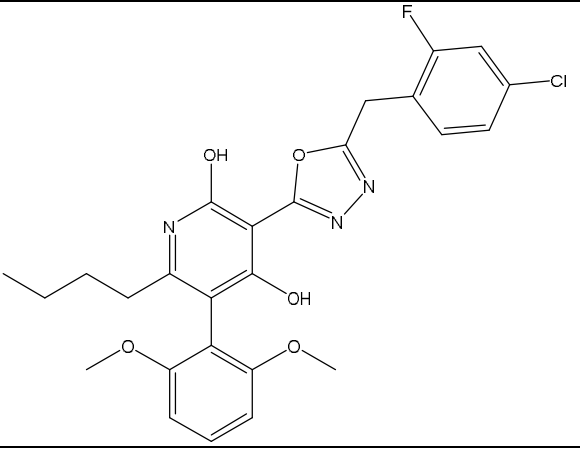
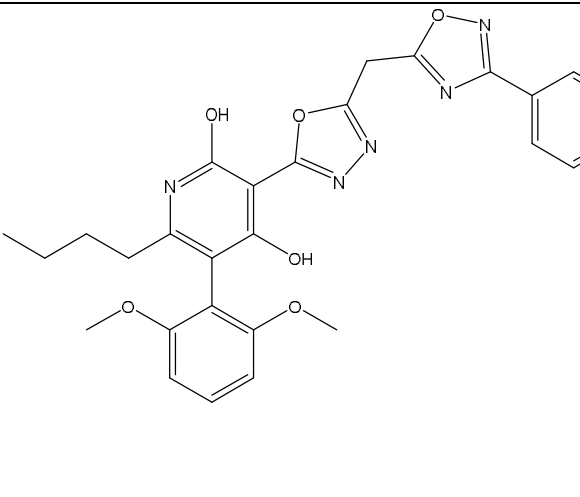
85		<p>6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (br, s., 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 3,62 (br, s., 6H), 3,23 (br, s., 2H), 3,05 (br, s., 2H), 2,08 (br, s., 2H), 1,27 (br, s., 2H), 1,02 (br, s., 2H), 0,59 (br, s., 3H)</p>	2,16 A 544,3	B
86		<p>3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12,26 (br, s., 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 1,59 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,18 C 511,0	A
87		<p>6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11,94 (br, s., 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 4,26 (s, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,29 C 506,0	B

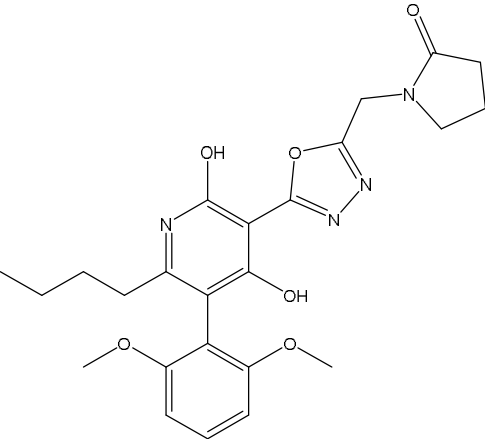
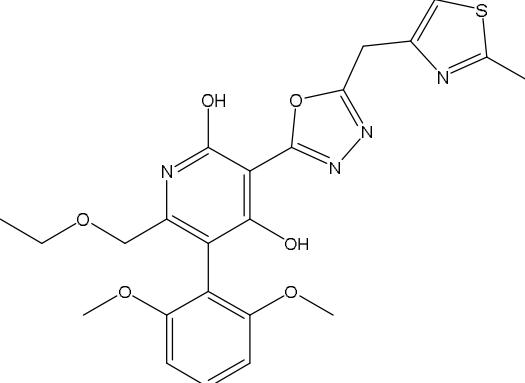
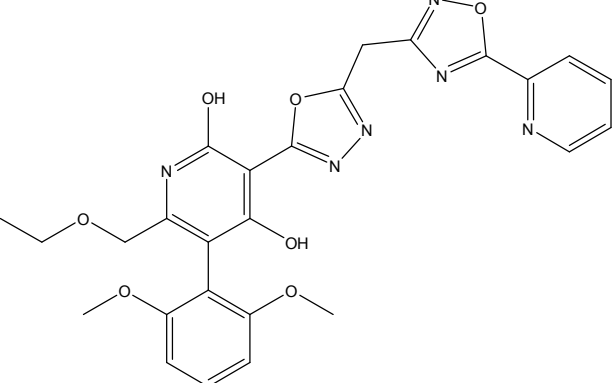
88		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(dimetilamino)(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,14 (br, s., 1H), 3,68 (br, s., 6H), 2,23 (br, s., 6H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,92 A 523,4	A
89		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	1,41 A 505,3	A
90		3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	1,63 A 498,6	A

91		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,92 (dd, J=7,3, 2,3 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	1,97 A 543,4	A
92		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,48 (br s, 1H), 0,98 (d, J=4,9 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)</p>	1,60 A 486,9	B
93		3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>7,51 - 7,29 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (br s, 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,76 (d, J=6,4 Hz, 2H)</p>	1,74 A 480,0	B

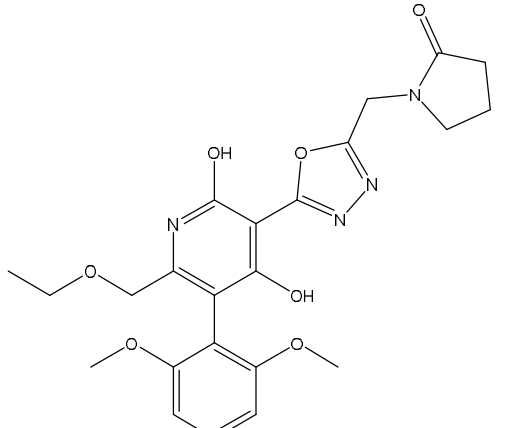
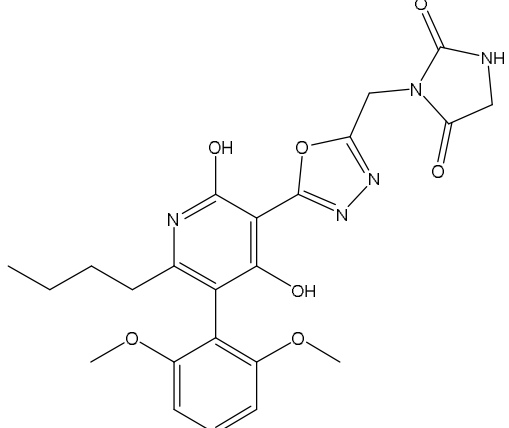
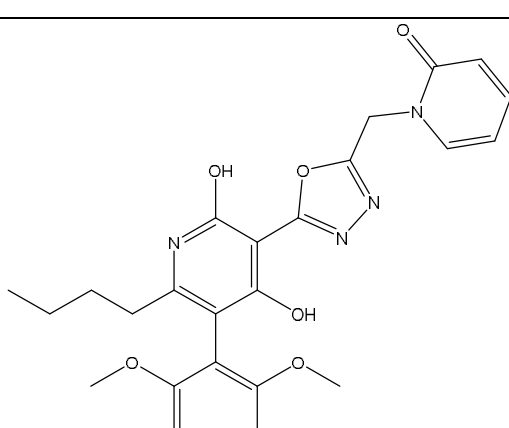
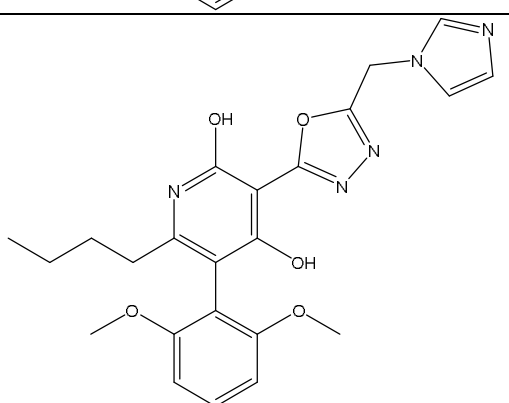
94		6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,6 Hz, 2H), 0,76 (d, J=7,0 Hz, 2H)</p>	1,40 A 467,2	B
95		6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,03 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 1,47 (d, J=5,5 Hz, 1H), 0,97 (d, J=4,3 Hz, 2H), 0,77 (d, J=6,7 Hz, 2H)</p>	1,37 A 515,0	A
96		etil 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,63 A 458,3	B
98		3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1-metilimidazolidin-2,4-diona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,12 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,18 A 498,1	A

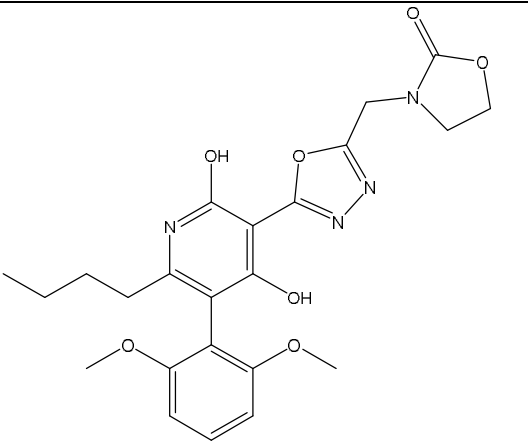
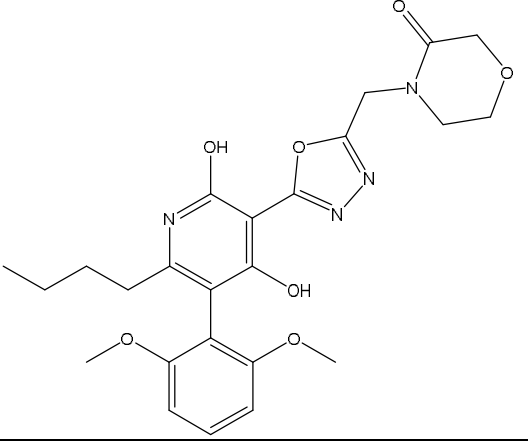
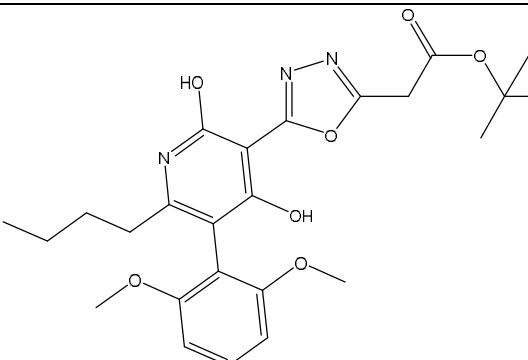
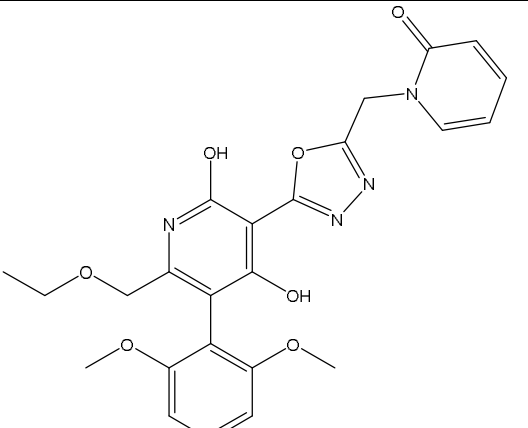
99		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[(3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (q, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,63 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,76 A 480,3	A
100		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,74 (br, s., 6H), 3,67 (br, s., 2H), 2,44 (br, s., 4H), 2,15 (br, s., 2H), 1,50 (br, s., 4H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 1,07 (d, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,57 A 469,1	B
101		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,80 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 1H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 1H)</p>	1,87 C 531,1	A

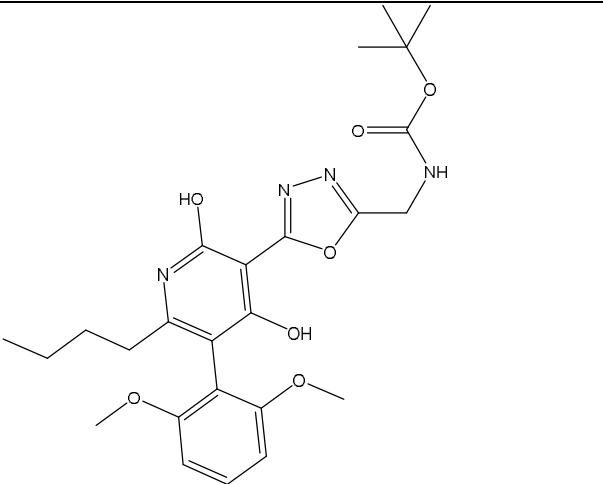
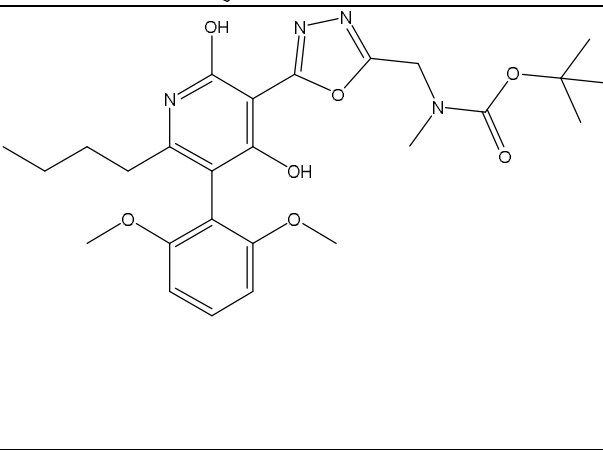
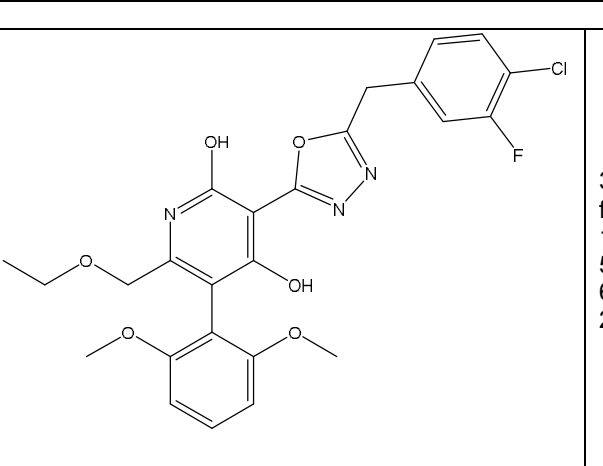
102		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,34 A 466,1	C
103		6-butil-3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,90 A 514,1	A
104		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[[3-(piridin-4-il)]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,95 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,81 C 531,1	A

105		1-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,73 (br, s,, 1H), 11,62 (br, s,, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,47 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,30 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,34 (dt, J=15,1, 7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,80 C 469,0	A
106		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoksimetil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (s, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,25 A 485,2	A
107		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoksimetil)-3-{5-[[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]metil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,04 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 533,0	A

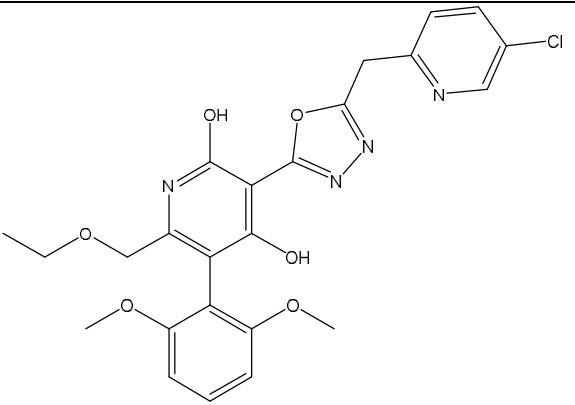
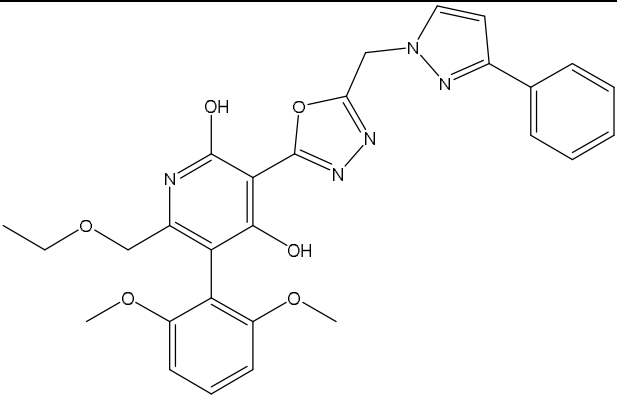
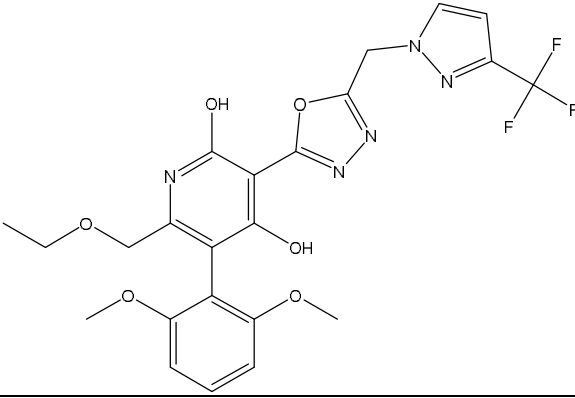
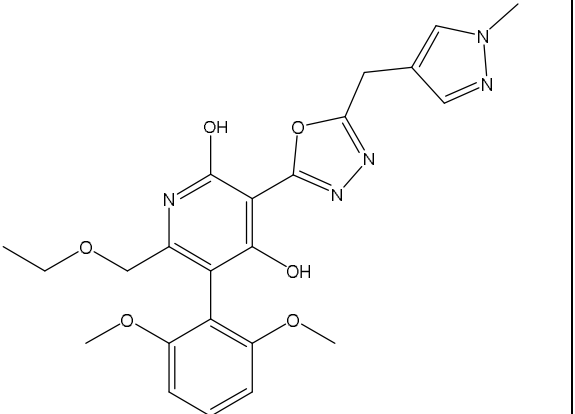
108		3-{5-[(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,38 - 7,21 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,12 C 544,1	A
109		6-butil-3-{5-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H), Pico de metina enmascarado por solvente	2,00 C 494,0	A
110		3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,41 A 499,1	A
111		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,14 C 530,1	A

112		1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona	1H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,53 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,13 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1,64 C 471,1	A
113		3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)imidazolidin-2,4-diona	1H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,30 A 484,1	B
114		1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,52 (ddd, J=9,0, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,8 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,10 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,36 A 479,1	A
115		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,33 A 452,2	B

116		3-((5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,36 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 8H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,39 A	A
117		4-((5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)morfolin-3-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,54 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,37 A	A
118		ter-butil 2-((5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetato	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,07 C	A
119		1-((5-(5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(etoximetil)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,29 (q, J=6,7 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,61 A	A

120		<p>ter-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)carbamato</p>	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,69 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,34 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 9H), 1,37 - 1,18 (m, 4H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H),</p>	2,03 C 501,1	B
121		<p>ter-butyl N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilcarbamato</p>	<p>¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,84 - 4,64 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,06 (br, s, 3H), 2,35 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 11H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	2,09 C 515,2	B
122		<p>3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)</p>	1,71 A 516,3	A

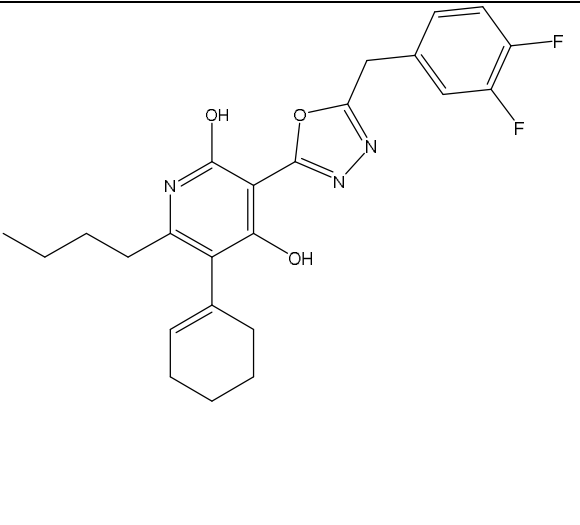
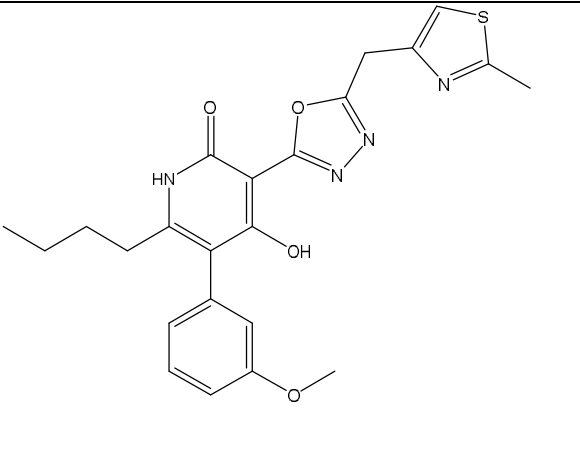
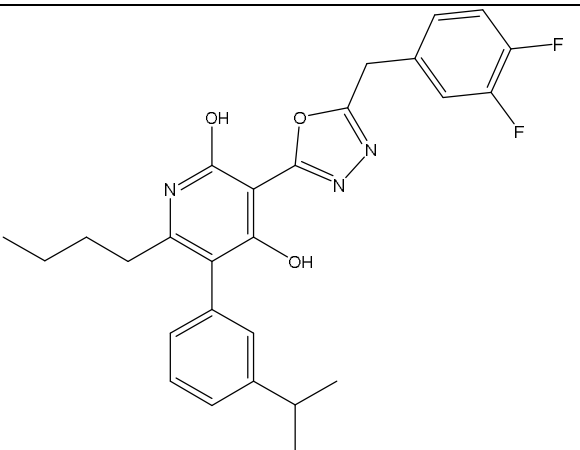
123		3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,76 (br, s., 1H), 11,44 (br, s., 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,70 A 516,0	A
124		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (br, s., 1H), 11,45 (br, s., 1H), 8,51 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,78 (td, J=8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,27 (q, J=6,9 Hz, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,84 D 483,1	A
125		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (br, s., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (br, s., 1H), 7,00 (br, s., 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,36 (br, s., 4H), 3,30 (br, s., 2H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,12 A 454,3	B
126		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 - 7,02 (m, 4H), 6,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,39 (br, s., 6H), 3,22 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,78 A 496,2	A

127		3-{5-[(5-chloropyridin-2-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,37 - 3,14 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,46 A 499,0	A
128		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-phenyl-1H-pirazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,01 (br, s, 1H), 7,87 - 7,70 (m, J=7,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 4H), 6,84 (br, s, 1H), 6,78 - 6,63 (m, J=7,9 Hz, 2H), 5,85 (br, s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 - 3,14 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 0,99 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,62 A 530,3	A
129		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (br, s, 1H), 7,36 (br, s, 1H), 6,86 (br, s, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,45 - 3,21 (m, 8H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,54 A 522,2	B
130		5-(2,6-dimethoxyphenyl)-6-(ethoxymethyl)-3-{5-[(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}pyridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,17 (br, s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,30 A 468,3	B

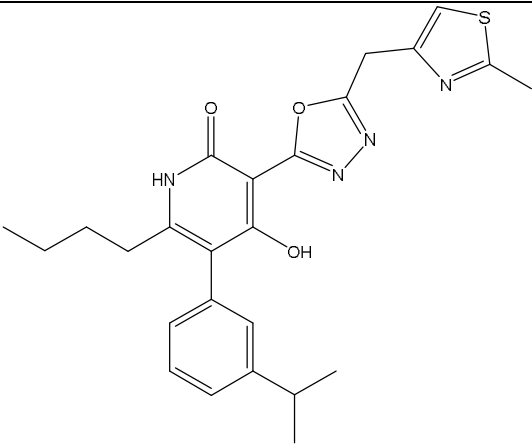
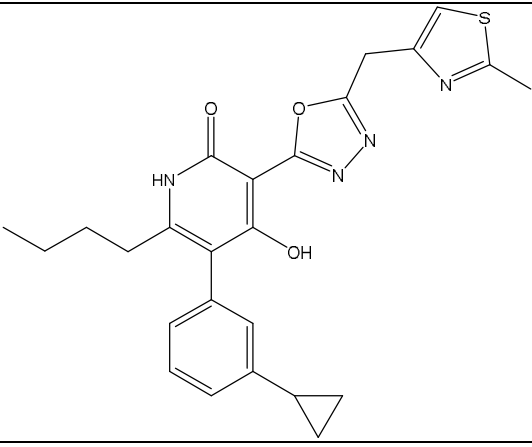
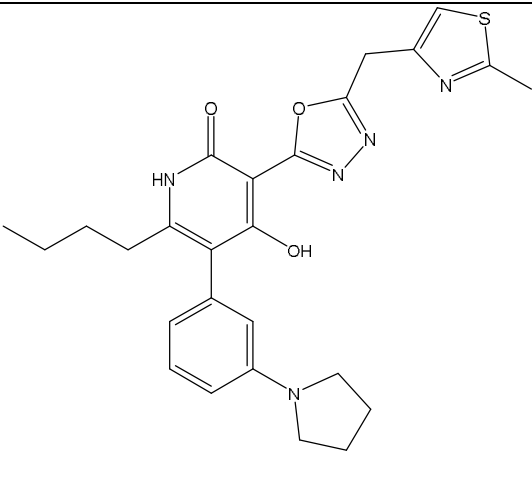
131		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (br, s., 1H), 8,04 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,36 (br, s., 3H), 3,28 (q, J=6,7 Hz, 3H), 1,00 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,32 A 483,2	A
132		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,63 (br, s., 2H), 3,87 (br, s., 2H), 3,63 (s, 6H), 3,21 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,7 Hz, 3H)	1,50 A 504,3	A
133		3-[5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,50 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,5 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,32 A 505,2	A
134		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,25 (q, J=6,3 Hz, 2H), 0,97 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,43 A 504,0	A

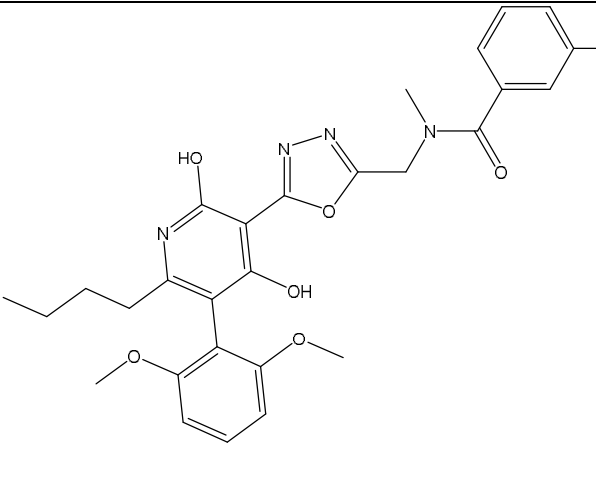
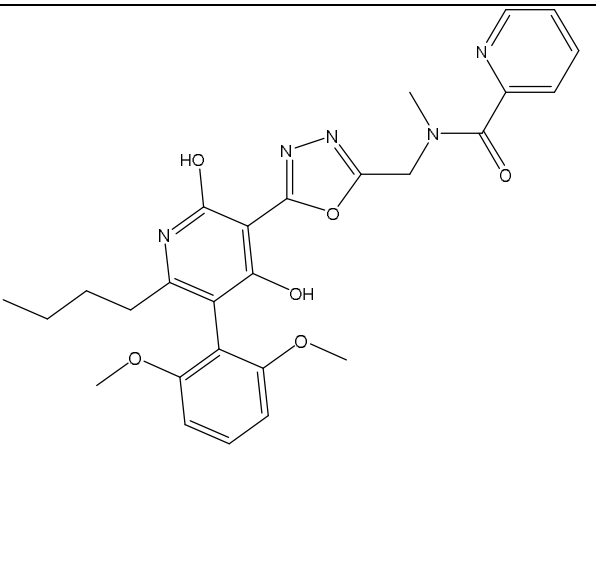
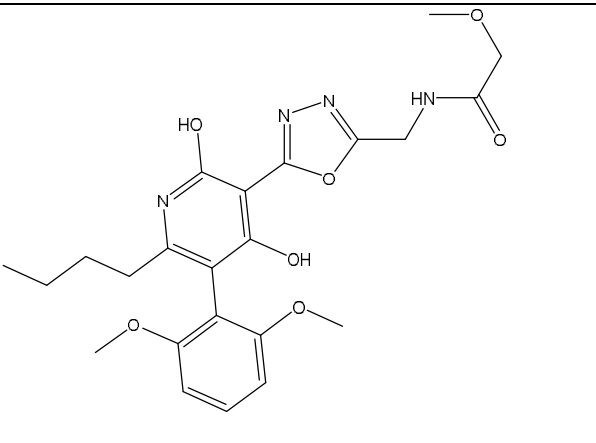
135		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,52 - 7,30 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2H), 0,98 (t, J=6,6 Hz, 3H)	1,78 A 482,0	A
136		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 6,94 (m, 6H), 6,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J=3,1 Hz, 1H), 5,96 - 5,73 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,68 - 3,58 (s, 6H), 3,21 (q, J=6,8 Hz, 2H), 0,94 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,75 A 503,3	B
138		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-fenilpiridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,41 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,11 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,17 C 443,1	B
139		6-butil-3-[5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,55 - 6,72 (m, 9H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 - 3,58 (m, 1H), 2,26 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,49 - 1,31 (m, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,74 - 0,56 (m, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,83 A 468,1	B

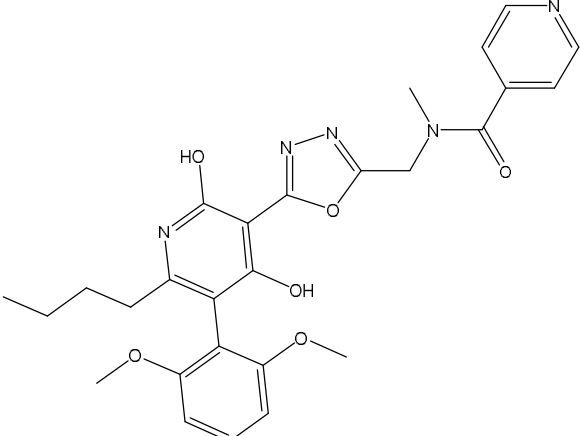
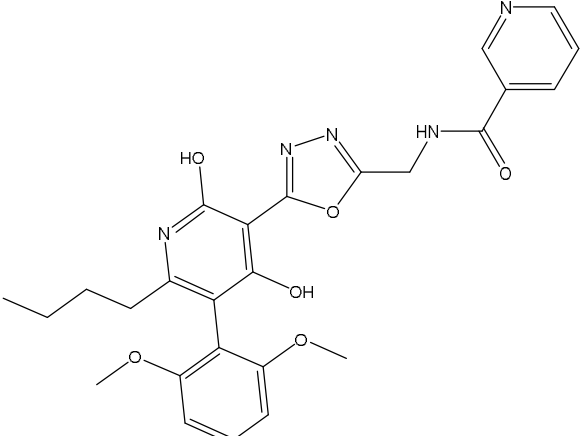
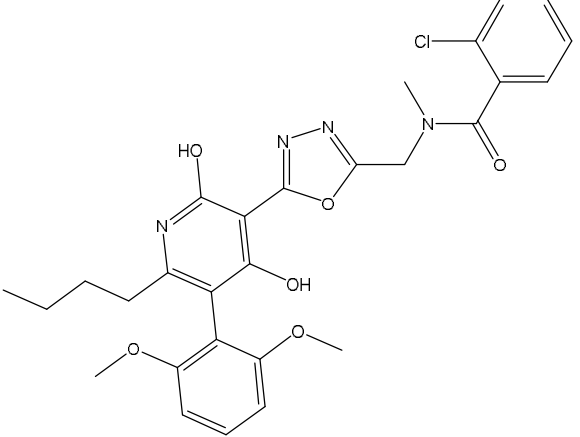
140		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-etilfenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,59 - 6,92 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,62 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,28 (br, s., 2H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,14 - 0,92 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,11 A 466,0	B
141		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometoksi)fenil]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,72 - 7,16 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 2H), 1,19 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,13 D 522,2	B
142		5-[3-(benciloksi)fenil]-6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,61 - 6,77 (m, 12H), 5,11 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 1,17 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	2,29 A 544,0	B
143		6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,55 - 7,07 (m, 7H), 4,52 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,18 - 1,02 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,53 A 468,0	A

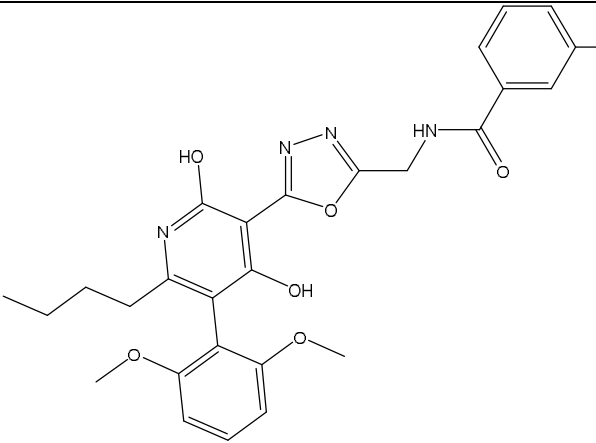
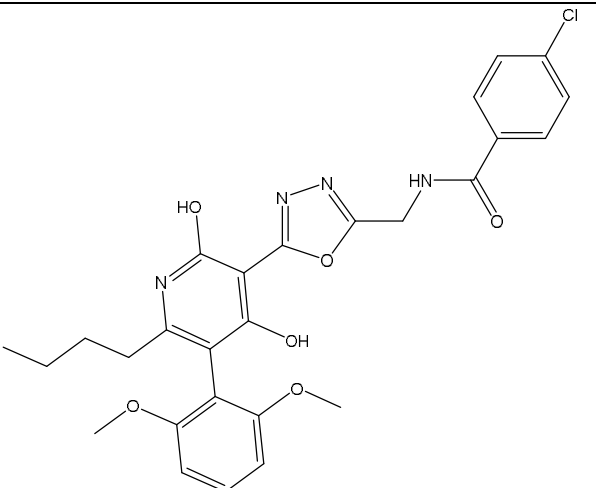
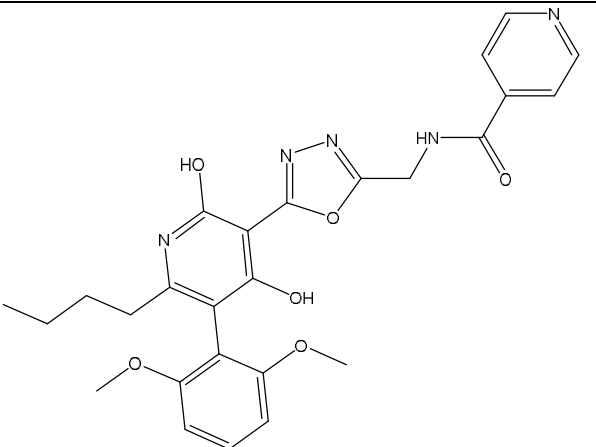
144		6-butil-5-(ciclohex-1-en-1-il)-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (td, J=19,0, 9,0 Hz, 2H), 7,23 (br, s,, 1H), 5,58 (br, s,, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,46 - 2,17 (m, 3H), 2,10 (br, s,, 2H), 1,86 (br, s,, 1H), 1,75 - 1,43 (m, 6H), 1,39 - 1,19 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,36 A 442,0	B
145		6-butil-3-[5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,51 - 6,98 (m, 7H), 4,37 (s, 2H), 2,89 (dt, J=13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,26 (br, s,, 2H), 1,39 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,18 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,42 A 480,1	B
146		6-butil-3-[5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[3-(metoximetil)fenil]piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,55 - 7,10 (m, 7H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,27 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,95 A 482,1	B

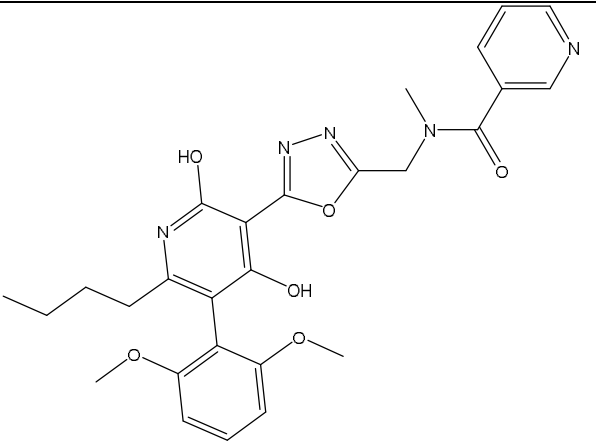
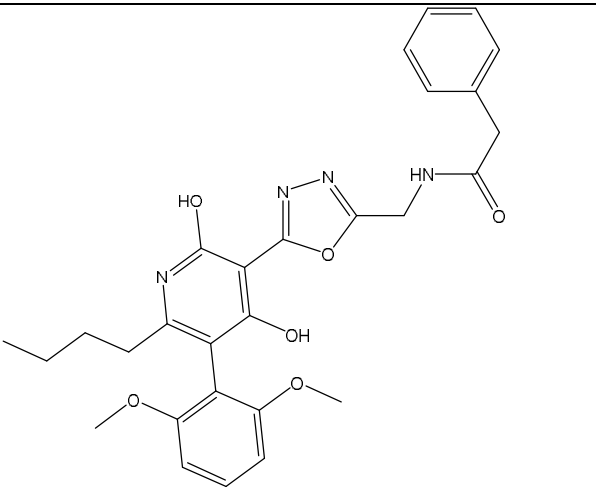
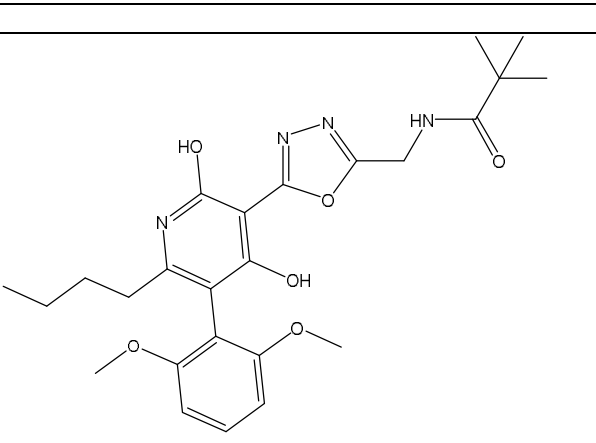
147		3-(2-butil-5-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-dihidroxi-piridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,29 - 7,17 (m, 8H), 4,31 (s, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,21 - 1,02 (m, 8H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,54 A 522,9	B
148		6-butil-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 6,98 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,07 - 2,83 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (br, s, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,7 Hz, 6H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)	2,09 A 465,3	A
149		3-(2-butil-4-hidroxi-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,65 (m, 2H), 7,55 - 7,28 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 1,21 - 1,00 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,32 A 508,0	A
150		6-butil-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,86 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,93 (br, s, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (d, J=7,9 Hz, 2H), 0,68 (t, J=7,2 Hz, 5H)	1,99 A 463,3	A

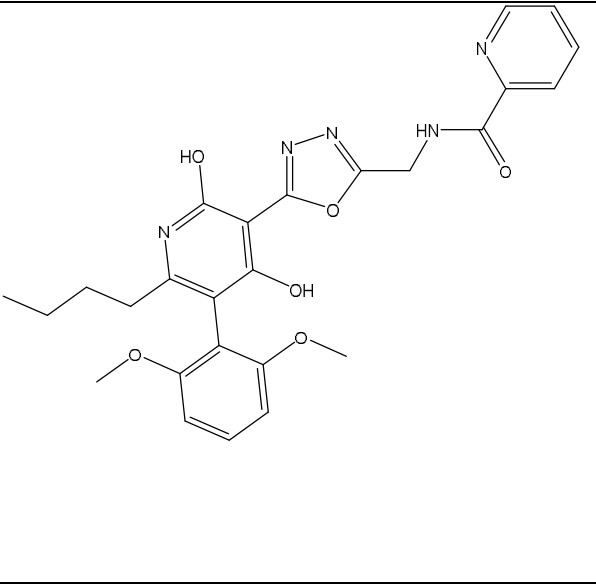
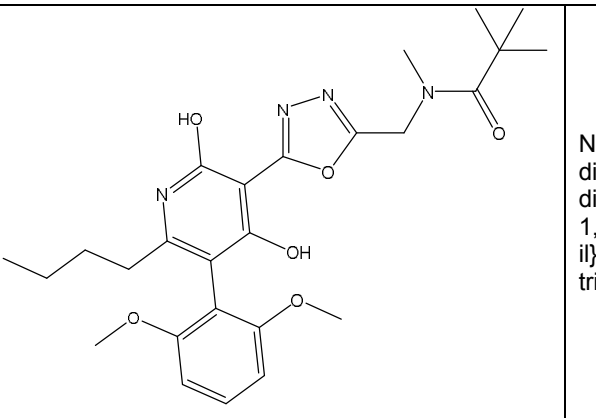
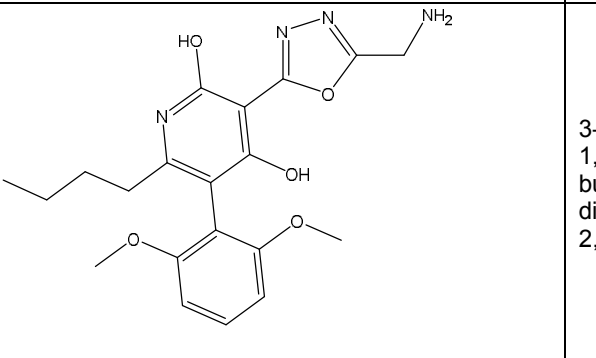
151		6-butil-4-hidroxi-5-(3-metoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,25 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,64 A 453,1	A
152		6-butil-4-hidroxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 - 7,26 (m, 3H), 7,23 - 6,94 (m, 2H), 4,52 (br, s., 2H), 4,44 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,30 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,24 A 453,0	B
153		6-butil-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,19 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,20 (br, s., 4H), 2,62 (s, 3H), 2,31 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 (br, s., 4H), 1,44 (d, J=6,7 Hz, 2H), 1,19 - 1,03 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,11 A 492,3	B

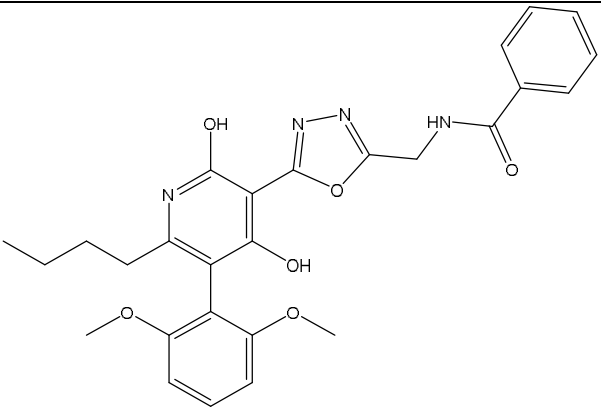
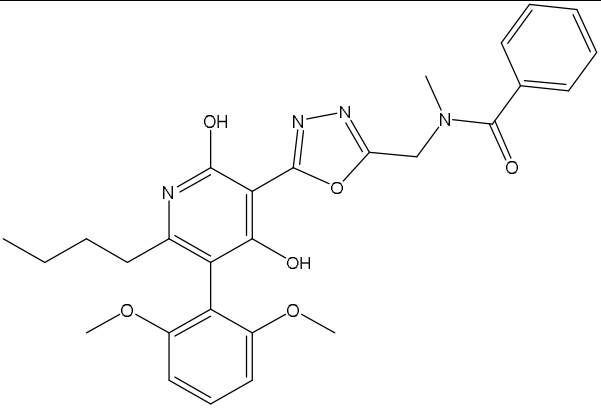
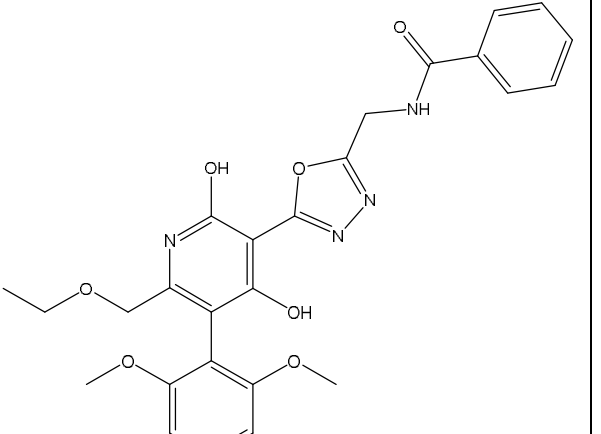
156		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-3-chloro-N-metilbenzamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 - 7,47 (m, 4H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,02 (br, s., 2H), 3,70 (s, 6H), 3,05 (br, s., 3H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	0,96 D 553,3	A
157		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-N-metilpiridin-2-carboxamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 - 8,54 (m, 1H), 7,95 (dt, J=15,1, 7,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 1H), 7,53 (dd, J=13,3, 7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,07 (d, J=15,1 Hz, 2H), 3,70 (d, J=4,7 Hz, 6H), 3,14 (d, J=9,6 Hz, 3H), 2,16 (br, s., 2H), 1,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 1,10 (br, s., 2H), 0,67 (t, J=6,9 Hz, 3H)</p>	0,84 D 520,4	A
158		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-metoksiacetamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, J=5,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,61 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,57 - 2,47 (m, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	0,81 D 473,4	A

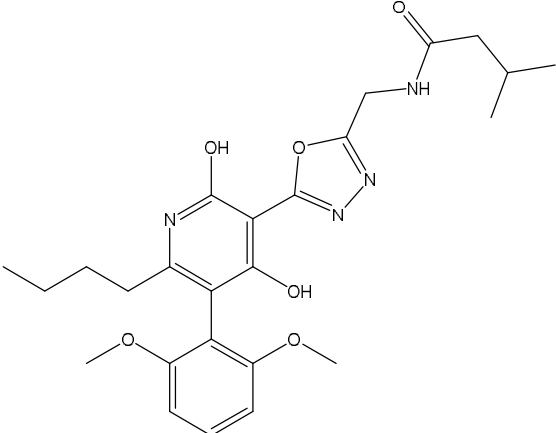
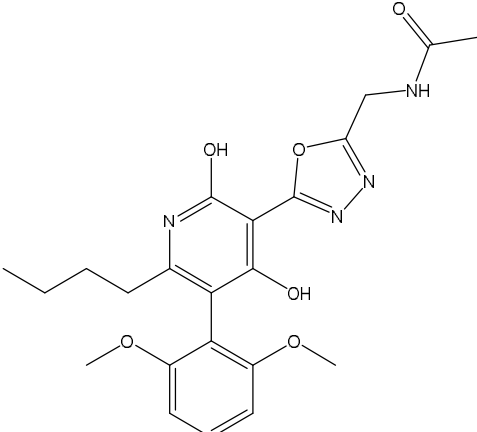
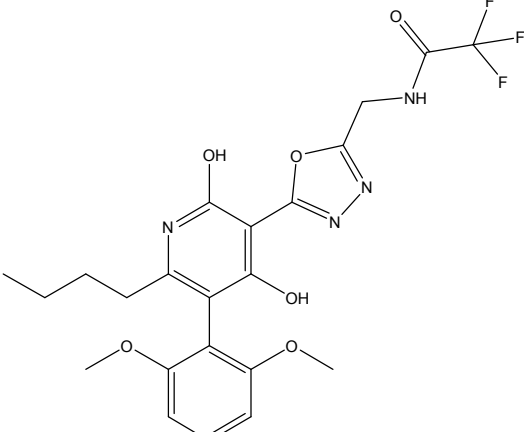
159		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridin-4-carboxamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,78 - 8,62 (m, 2H), 7,62 (br, s,, 1H), 7,49 (br, s,, 1H), 7,31 (br, s,, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (br, s,, 1H), 4,67 (br, s,, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,03 (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br, s,, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 520,4	A
160		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridin-3-carboxamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,66 - 9,50 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,76 D 506,4	A
161		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-cloro-N-metilbenzamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,73 - 7,31 (m, 5H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,08 (br, s,, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 6H), 3,05 (br, s,, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 553,3	A

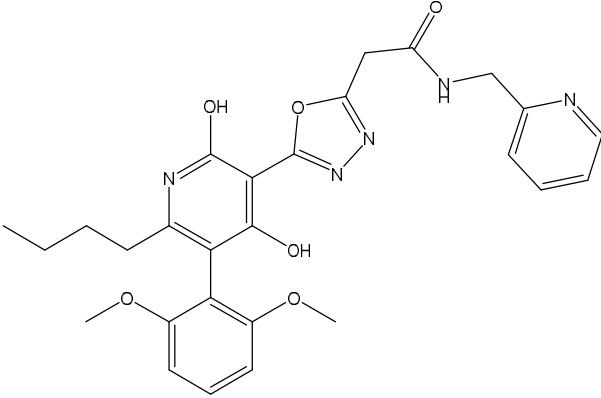
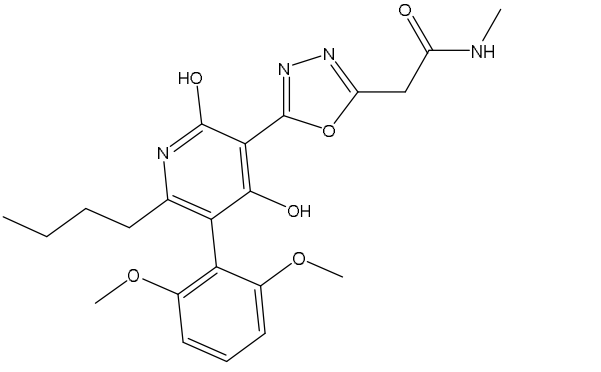
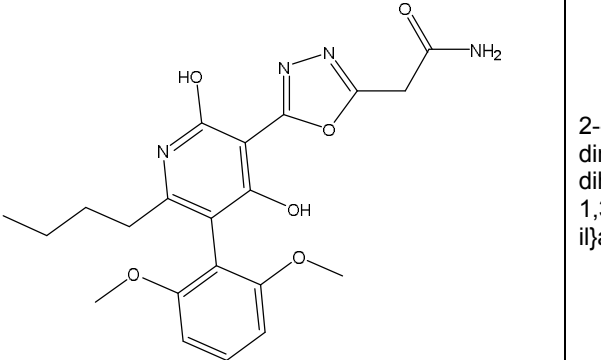
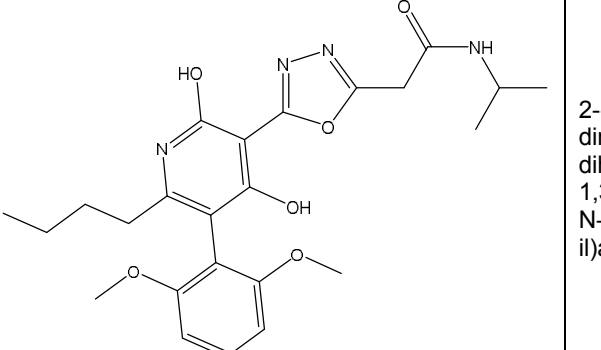
162		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)-3-klorobenzamida</p>	<p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	2,10 C 539,1	A
163		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetroksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)-4-klorobenzamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	0,94 D 539,3	A
164		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetroksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)piridin-4-karboxamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,75 D 506,4	A

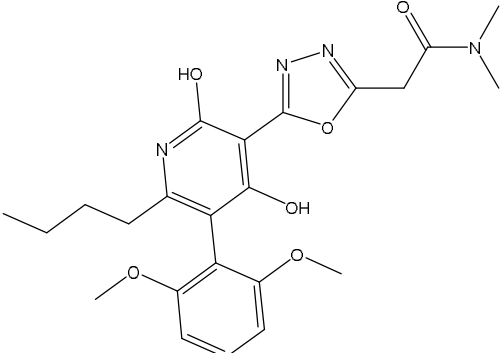
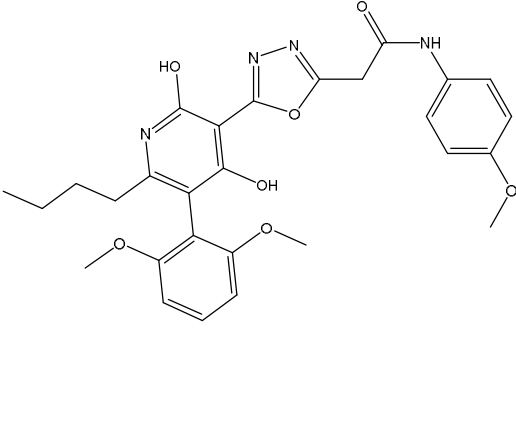
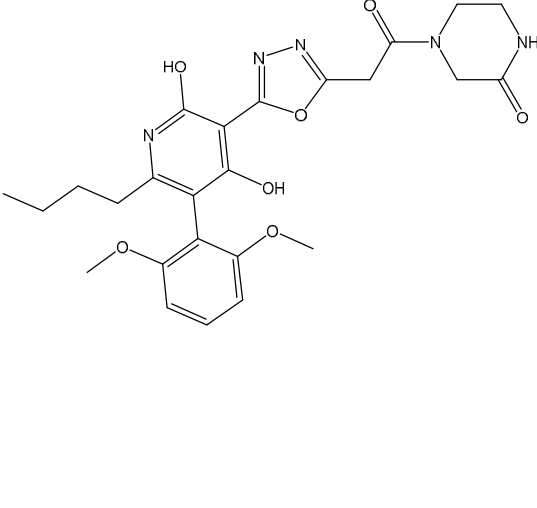
165		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-N-metilpiridin-3-carboxamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (d, J=15,4 Hz, 2H), 8,14 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (br, s,, 1H), 7,30 (br, s,, 1H), 6,69 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (br, s,, 2H), 3,68 (s, 6H), (d, J=10,5 Hz, 3H), 2,09 (br, s,, 2H), 1,44 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,77 D 520,4	A
166		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-fenilacetamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,91 D 519,4	A
167		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2,2-dimetilpropanamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,53 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 11H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,88 D 485,5	A

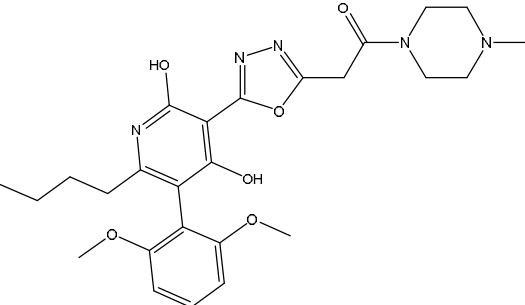
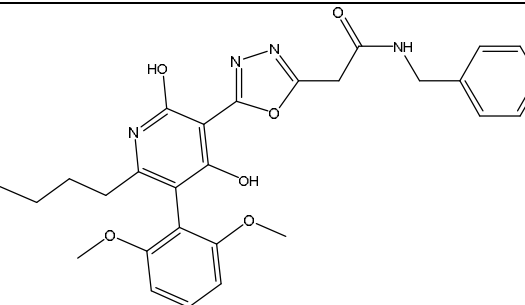
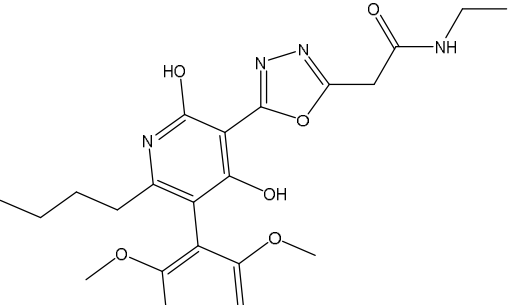
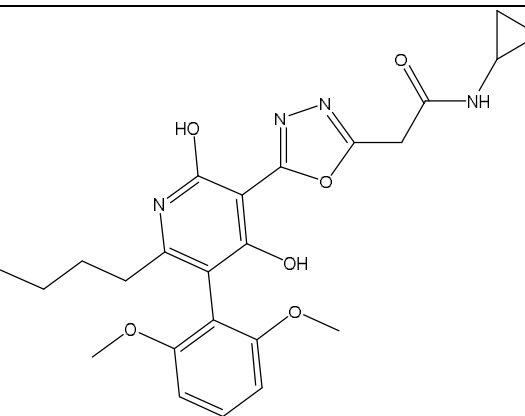
168	 <p>N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridin-2-carboxamida</p>		<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>9,54 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,82 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,86 D 506,4	A
169	 <p>N-({5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N,2,2-trimetilpropanamida</p>		<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,34 - 7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,79 (br, s., 2H), 3,67 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,06 (br, s., 2H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	2,03 C 499,2	A
170	 <p>3-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>		<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,36 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	1,60 C 401,1	B

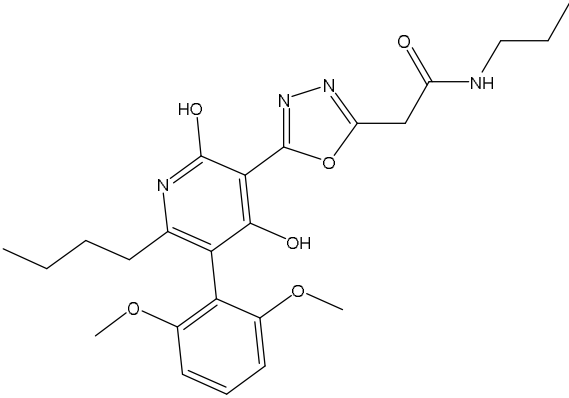
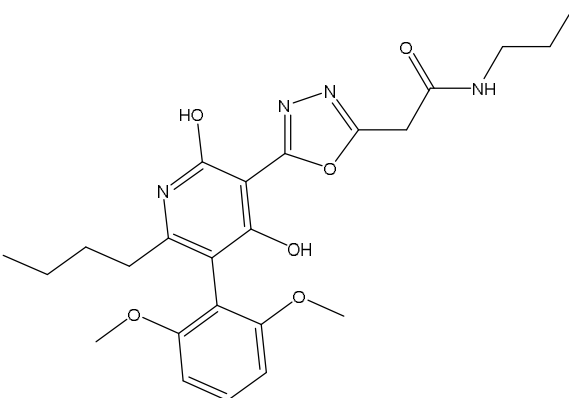
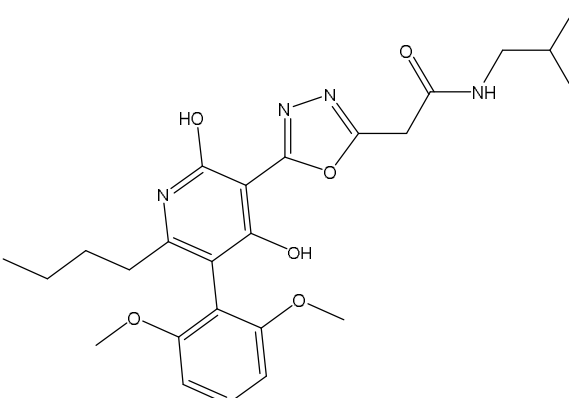
171		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenil)-2,4-dihydroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,91 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	1,99 C 505,1	A
172		N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenil)-2,4-dihydroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-N-metilbenzamida	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,50 (br, s., 5H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,03 (br, s., 2H), 3,71 (s, 6H), 3,06 (br, s., 3H), 2,17 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,68 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,99 C 519,2	A
173		N-((5-[5-(2,6-dimethoxyphenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihydroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,78 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 0,98 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p> <p>metileno enmascarado por el pico de agua,</p>	1,86 C 507,1	A

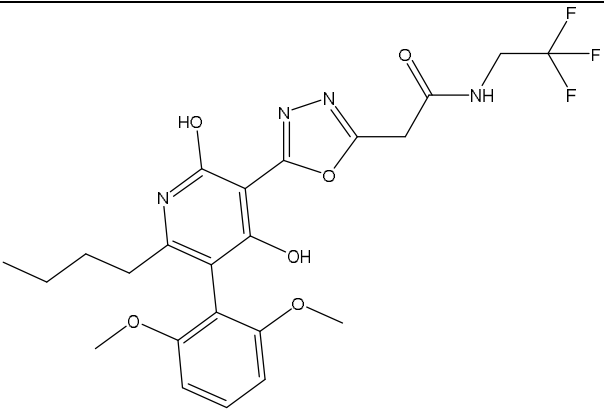
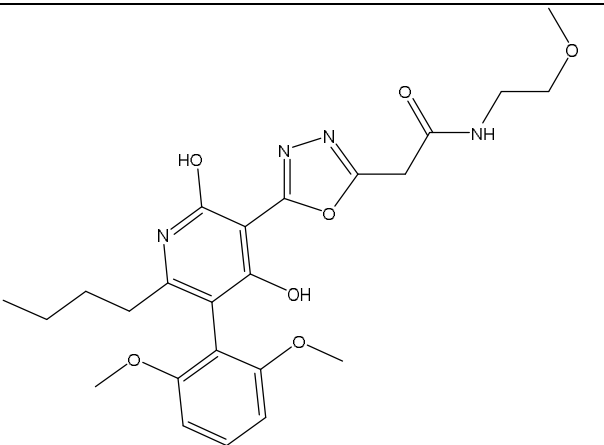
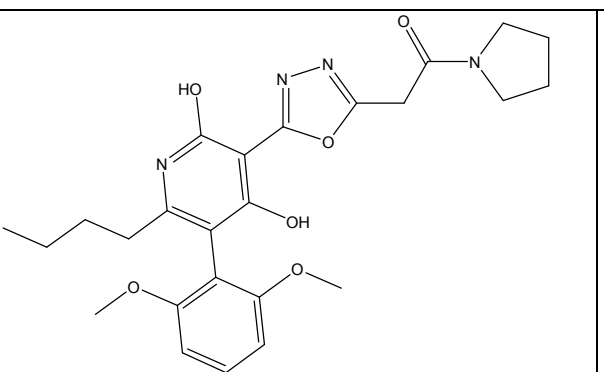
174		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-3-metilbutanamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,54 (d, J=4,7 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,12 (br, s., 2H), 2,05 - 1,95 (m, 3H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,99 C 485,1	A
175		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)acetamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,13 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,32 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	1,81 C 443,1	A
176		<p>N-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2,2,2-trifluoroacetamida</p>	<p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,75 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	1,95 C 497,0	B

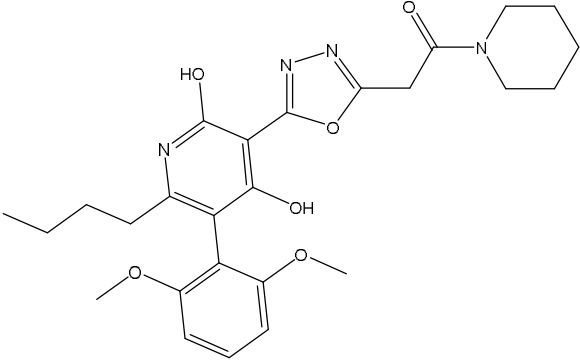
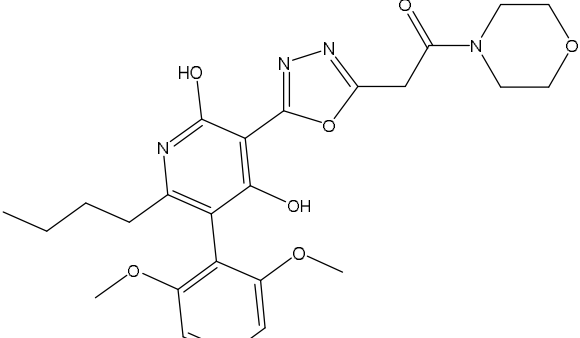
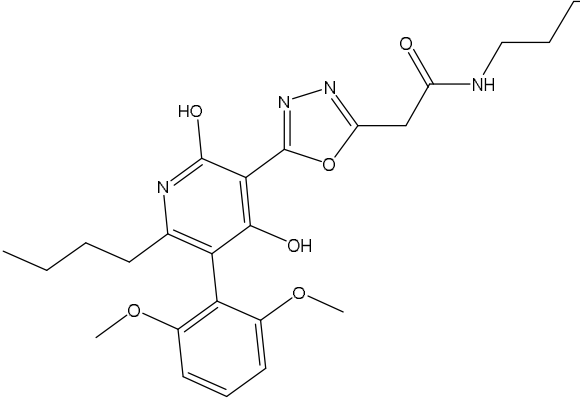
178		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(piridin-2-il)metilacetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,99 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 6,81 - 6,62 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,53 - 2,49 (m, 4H), 2,17 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	1,80 A 520,0	B
179		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,66 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	0,97 D 443,4	A
180		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (br, s., 1H), 7,46 - 7,25 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,75 C 429,1	B
181		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(propan-2-il)acetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,86 (dd, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 8H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	0,84 D 471,5	A

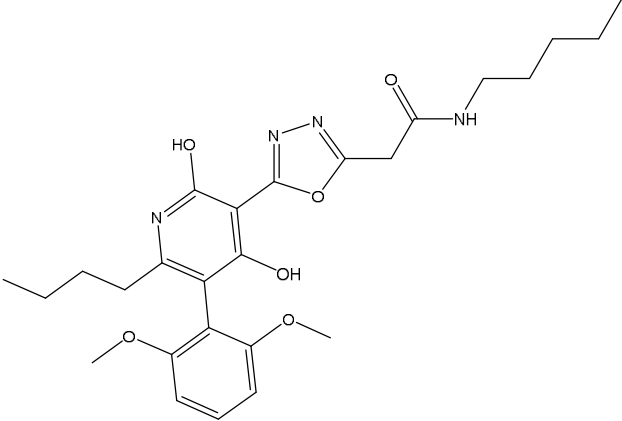
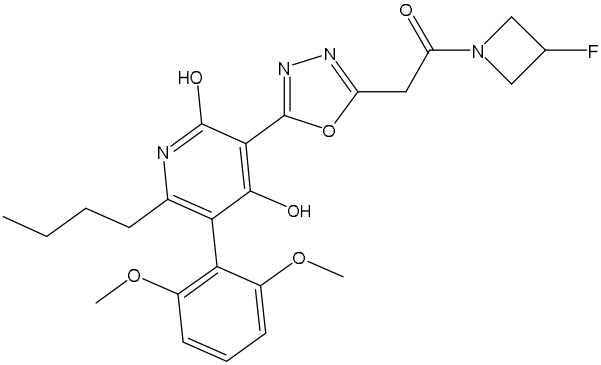
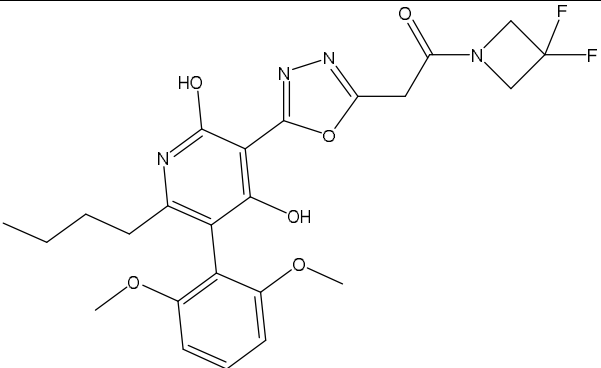
182		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-N,N-dimetilacetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,80 D 457,5	A
183		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-N-(4-metoksifenil)acetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 9H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,88 D 535,4	B
184		4-(2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}acetil)piperazin-2-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,36 (d, J=19,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (t, J=5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,64 (t, 1H), 3,22 (br, s., 2H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,34 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,75 D 512,4	A

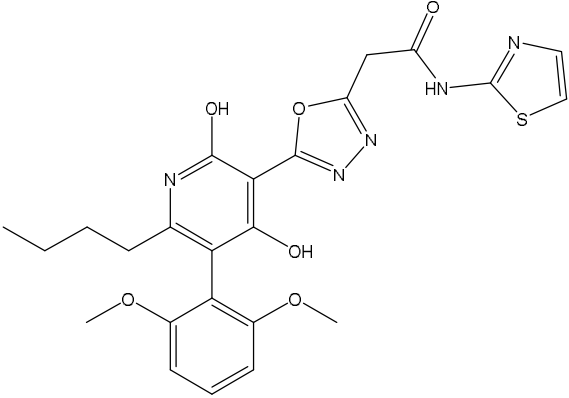
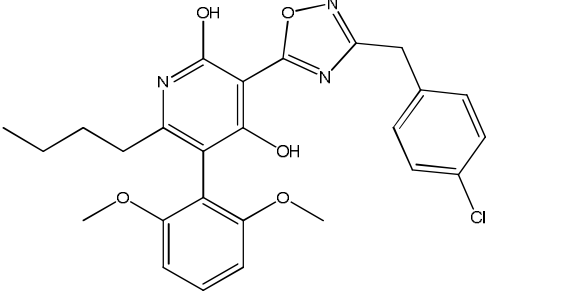
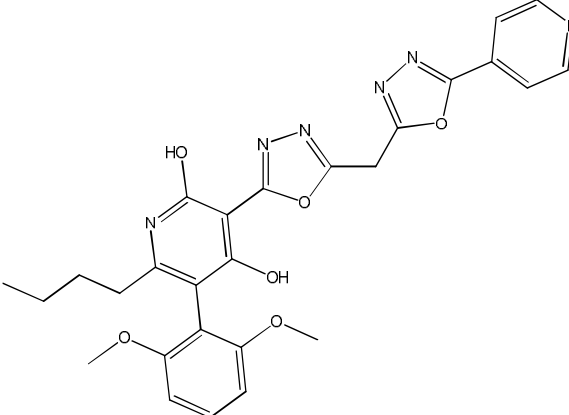
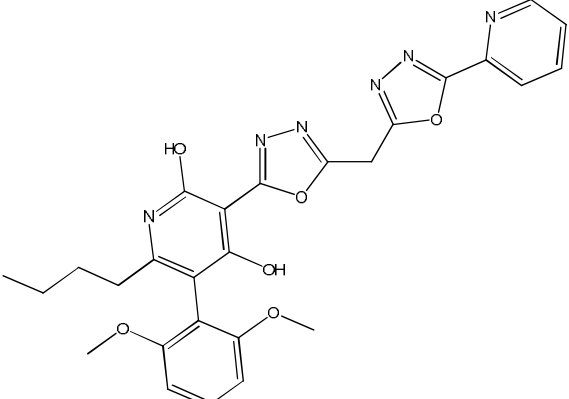
185		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,54 (d, J=4,1 Hz, 4H), 2,42 (br, s., 2H), 2,33 (br, s., 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,70 D 512,5	B
186		N-bencil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,45 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,89 D 519,4	A
187		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-etilacetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 5H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,83 D 457,5	A
188		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-ciclopropilacetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,69 (br, s., 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,71 - 0,58 (m, 5H), 0,48 (br, s., 2H)	0,83 D 469,5	A

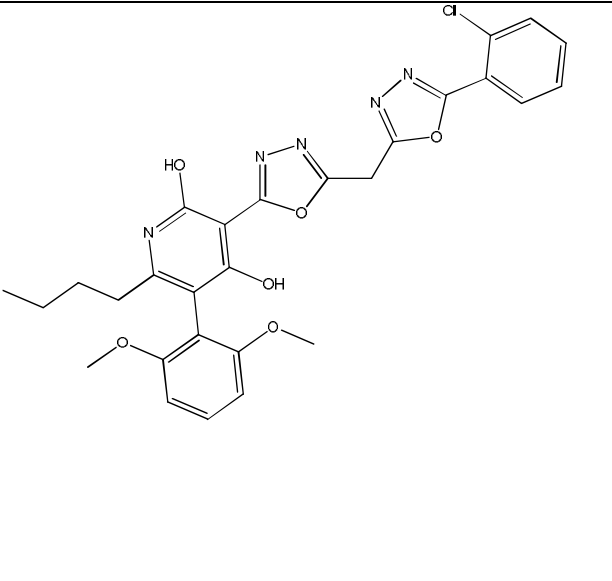
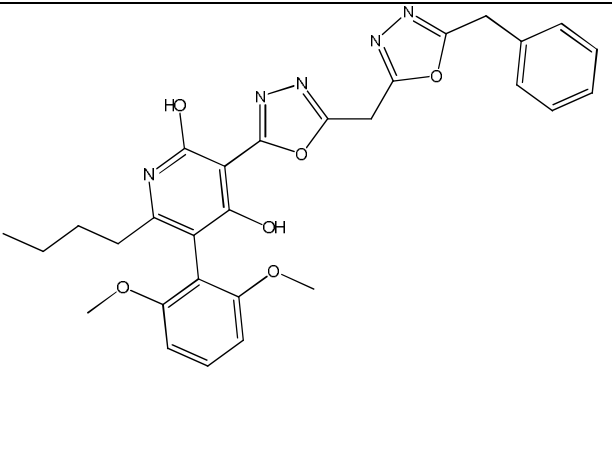
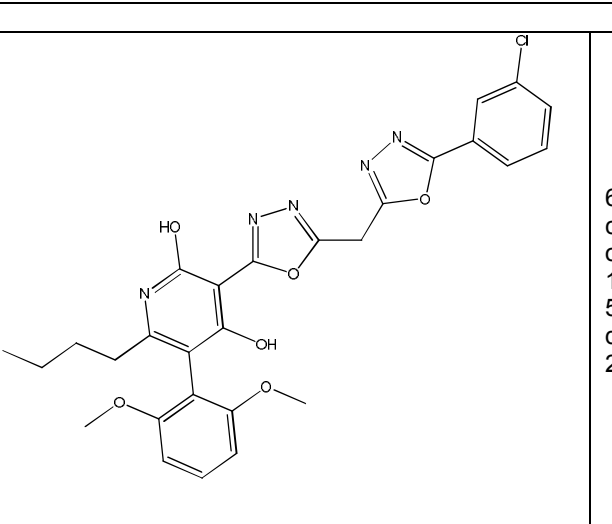
189		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxiipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-propilacetamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,06 (q, J=6,3 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,85 D 471,5	A
190		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxiipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2-fluoroetil)acetamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,13 (br, s, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	0,82 D 475,4	A
191		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxiipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(2,2-difluoroetil)acetamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,22 - 5,88 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (t, J=16,4 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	0,85 D 493,4	A

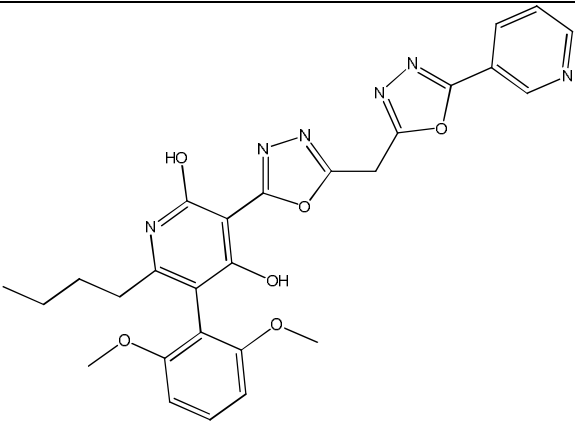
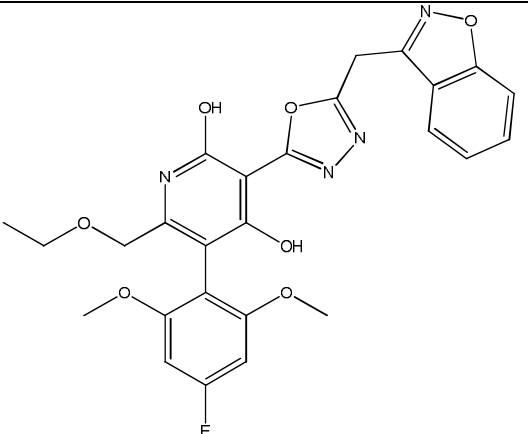
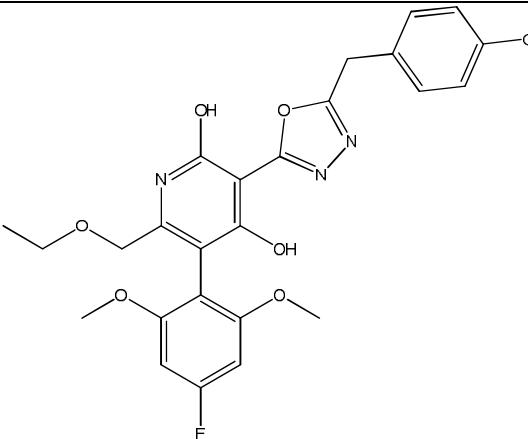
192		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,87 D 511,4	A
193		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-N-(2-metoksietil)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (d, J=5,5 Hz, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,81 D 487,5	B
194		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoksifenil)-2,4-dihidroksipiridin-3-il]-1,3,4-oksadiazol-2-il}-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,58 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,72 (m, 6H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,85 D 483,5	A

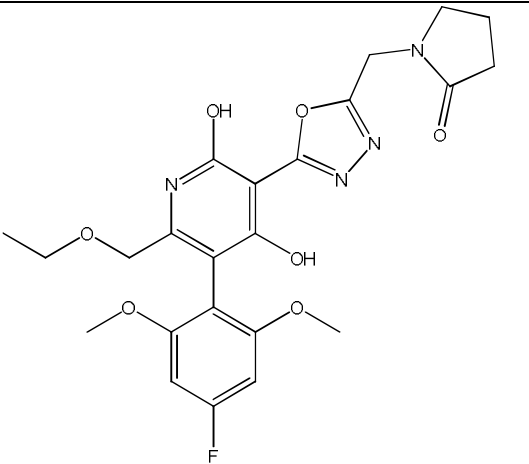
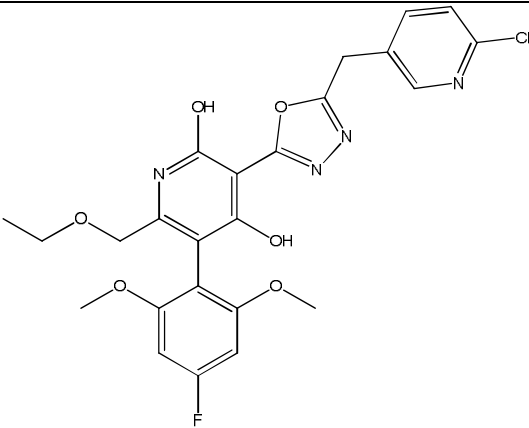
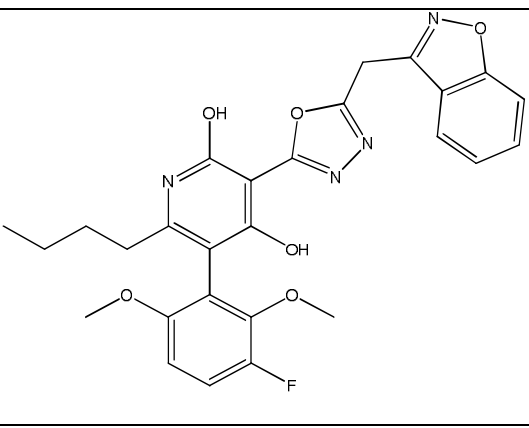
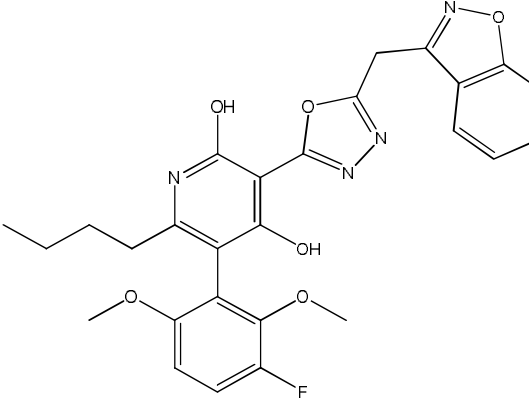
195		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(piperidin-1-yl)etan-1-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 2,15 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,59 (br, s., 4H), 1,47 (br, s., 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,89 D 497,5	A
196		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-1-(morfolin-4-yl)etan-1-ona	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,44 (m, 8H), 2,14 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	0,82 D 499,4	A
197		N-butyl-2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxipiridin-3-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}acetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,19 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 6H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 1,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,42 (quin, J=7,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,23 (m, 6H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	0,94 D 485,4	A

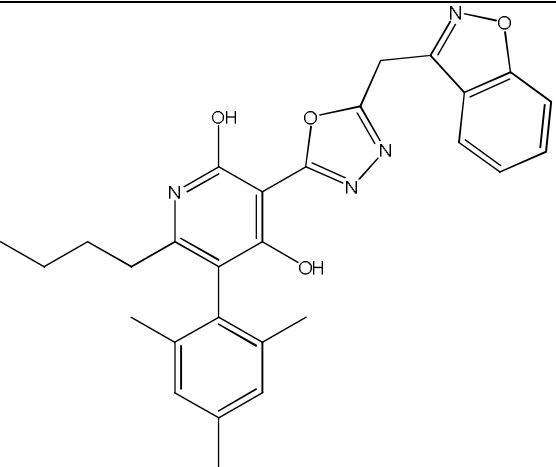
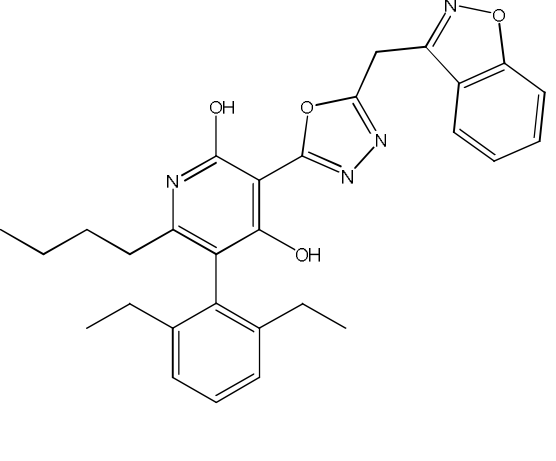
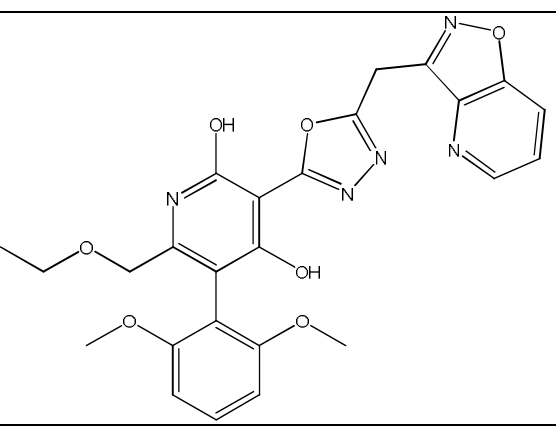
198		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-pentilacetamida</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (br, s,, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,7 Hz, 2H), 3,92 (br, s,, 2H), 3,68 (br, s,, 6H), 3,09 (br, s,, 2H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,43 (br, s,, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 6), 1,08 (d, J=7,2 Hz, 2H), 0,86 (br, s,, 3H), 0,73 - 0,59 (m, 3H)</p>	0,97 D 499,4	B
199		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3-fluoroazetidil)etan-1-ona</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,35 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,53 - 5,33 (m, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,07 (d, J=6,9 Hz, 2H), 4,03 - 3,90 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,2 Hz, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	0,87 D 487,4	A
200		<p>2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(3,3-difluoroazetidil)etan-1-ona</p>	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,75 (t, J=12,2 Hz, 2H), 4,34 (t, J=12,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (br, s,, 5H), 2,13 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,29 (quin, J=7,6 Hz, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,61 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	0,91 D 505,3	A

201		2-{5-[6-butyl-5-(2,6-dimethoxyfenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,17 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,94 C 512,1	A
203		6-butil-3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,08 (q, J=7,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	2,26 C 495,9	B
206		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,6 Hz, 3H)</p>	0,77 D 531,3	A
207		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-{[5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,79 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,35 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3H)</p>	0,84 D 531,3	A

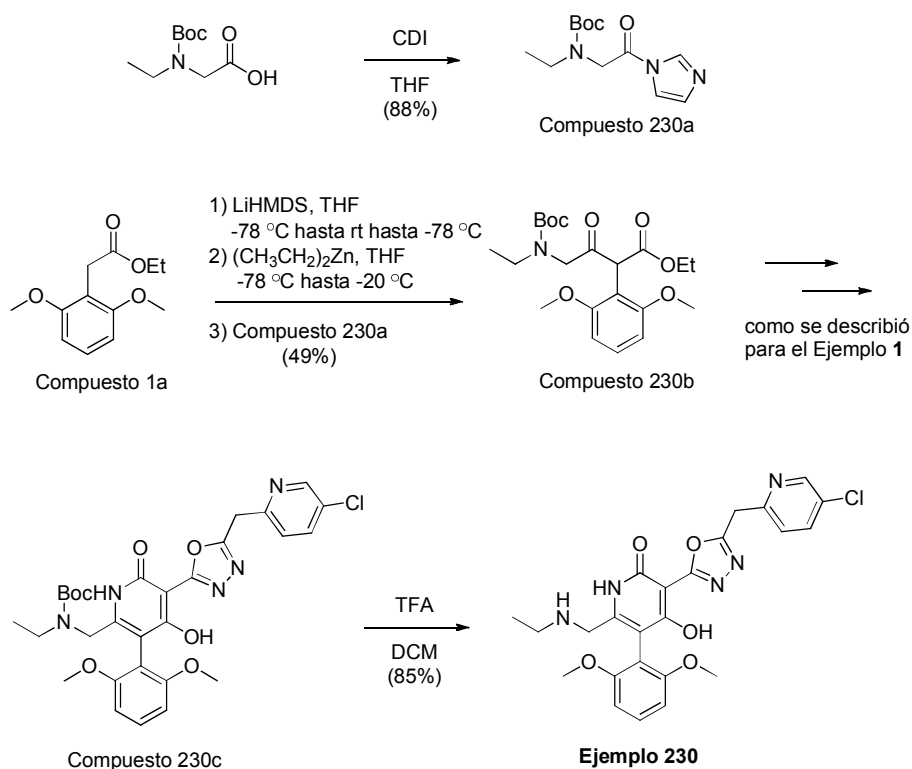
208		6-butil-3-(5-[[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	0,94 D 564,3	A
209		3-{5-[(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 - 7,25 (m, 6H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	0,92 D 544,4	A
210		6-butil-3-(5-[[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (br, s., 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,17 C 564,1	B

211		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ</p> <p>9,19 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	1,87 C 531,1	B
213		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (400MHz, CDCl3) δ</p> <p>7,92 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)</p>	1,96 C 523,1	A
214		3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	<p>1H NMR (400MHz, CDCl3) δ</p> <p>7,33 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,53 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H)</p>	2,10 C 516,1	A

215		<p>1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona</p>	<p>1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,30 (t, J=6,9 Hz, 3H)</p>	<p>1,69 C 489,1</p>	B
216		<p>3-[5-((6-cloropiridin-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol</p>	<p>1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,0 Hz, 3H)</p>	<p>1,89 C 517,1</p>	A
220		<p>3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 1)</p>	<p>1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p>	<p>2,09 C 521,1</p>	B
221		<p>3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (isómero 2)</p>	<p>1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,70 (t, J=7,3 Hz, 3H)</p>	<p>2,09 C 521,1</p>	A

225		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (br, s., 1H), 7,99 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,35 (br, s., 23H), 2,52 (br, s., 6H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,29 A 485,3	B
226		3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dietilfenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 12,34 (br, s., 1H), 10,84 (br, s., 1H), 7,86 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,38 (q, J=7,6 Hz, 4H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,51 (dt, J=15,6, 7,7 Hz, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,6 Hz, 6H), 0,77 (t, J=7,4 Hz, 3H)	1,12 D 499,4	A
228		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,21 A 506,2	A

Ejemplo 230. 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridin-2,4-diol



Compuesto 230a. Ter-butil (2-(1H-imidazol-1-il)-2-oxoetil)(etil)carbamato

- 5 A una solución de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(etil)amino)acético (200 mg, 0,98 mmol) en THF (2 ml) se agregó CDI (180 mg, 1,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para generar el compuesto 230a (220 mg, 0,87 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Rt de LCMS (Método E) = 1,58 min, *m/z* = 252.2 (M-H).

10

Compuesto 230b. Etil 4-((ter-butoxicarbonil)(etil)amino)-2-(2,6-dimetoxifenil)-3-oxobutanoato

- 15 A una solución de compuesto 1a (0,90 g, 4,0 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se agregó por goteo LiHMDS 1M en THF (5,6 ml, 5,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta -78 °C, luego se agregó por goteo una solución 2M de dietilzinc en hexano (2,8 ml, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, luego se calentó hasta -20 °C. Se agregó por goteo una solución de compuesto 230a (1,2 g, 4,8 mmol) en THF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 20 min, luego se inactivó mediante la adición de HCl 1N. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x), y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % EtOAc/hexanos para obtener el compuesto 230b (0,81 g, 2,0 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método E) = 1,99 min, *m/z* = 410.3 (M+H).

20

Compuesto 230c. Ter-butil N-[(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3-(2,6-dimetoxifenil)-4,6-dihidroxipiridin-2-il)metil]-N-etilcarbamato

25

El compuesto 230c se preparó del compuesto 230b como se describe en el procedimiento general indicado para el **Ejemplo 1** en 5 % de rendimiento total. Rt de LCMS (Método A) = 1,76 min, *m/z* = 598.4 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.95 (br. m, 1H), 3.72 (br.m., 2H), 2.78 (br. m., 2H), 2.51 (br. s., 6H), 1.26 (s, 4H), 1.30 (s, 5H), 0.77 (br. s., 3H).

30

Ejemplo 230. 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridin-2,4-diol

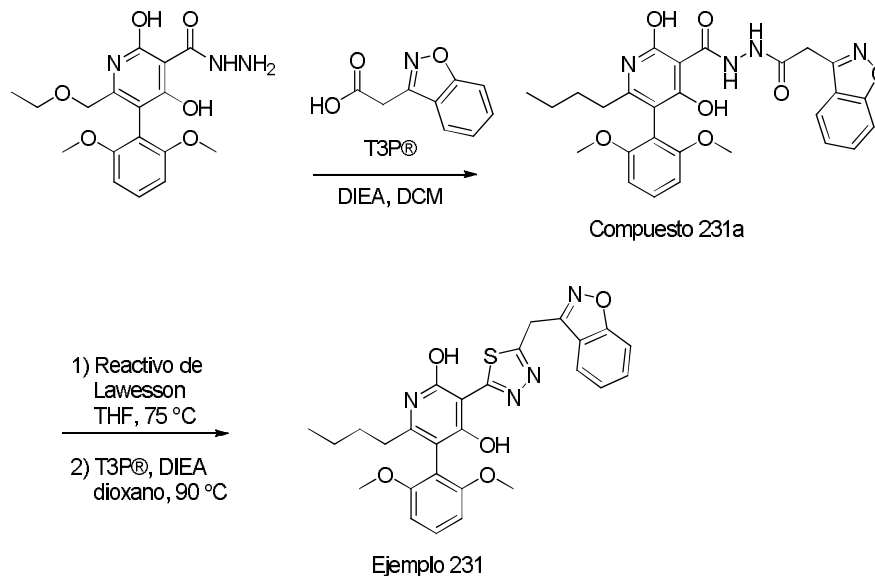
35

A una solución de compuesto 230b (13 mg, 0,022 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **Ejemplo 230** (10 mg, 0,019 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método A) = 0,95 min, *m/z* = 498.1 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.97

(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.55 (m, 8H), 2.47 (br. s., 2H), 0.89 (t, J=6.7 Hz, 3H). Rango de potencia A de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

Ejemplo 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol

5



Compuesto 231a. N'-(2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acetil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinohidrazida

- 10 A una mezcla de 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxinicotinohidrazida (80 mg, 0,22 mmol, preparada mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 1) y ácido 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)acético (47 mg, 0,26 mmol) en DCM (1 ml) se agregó base de Hunig (0,058 ml, 0,33 mmol) y luego solución al 50 % de T3P® en acetato de etilo (0,20 ml, 0,33 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para
- 15 obtener el compuesto 231a (82 mg, 0,16 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método D) = 0,82 min, *m/z* = 517.2 (M+H).

Ejemplo 231. 3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol

- 20 A una solución de compuesto 231a (82 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) se agregó reactivo de Lawesson (64 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml), luego se agregó base de Hunig (0,069 ml, 0,39 mmol) y solución al 50 % de T3P® en acetato de etilo (0,23 ml, 0,39 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión
- 25 reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el Ejemplo 231 (56 mg, 0,11 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. Rt de LCMS (Método A) = 2,013 min, *m/z* = 521.0 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.28 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H). Rango de potencia B de EC₅₀ según cAMP de APJ humano.

30

Los Ejemplos 232 - 235 se prepararon mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 231.

Los Ejemplos 236 - 245 se prepararon mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 1.

35

Los Ejemplos 246 - 251 se prepararon mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 137.

Los Ejemplos 252 - 273 se prepararon mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 177.

40

Los Ejemplos 274 - 276 se prepararon mediante los procedimientos generales indicados para el Ejemplo 222.

Ej, N,°	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
232		3-[5-((4-cloropiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1,909 515,2	A A
233		3-[5-((4-cloropiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(ciclopentil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.55 (s, 9H), 1.73 (br, s, 6H), 1.66 (br, s, 3H), 1.38 (br, s, 3H)	2,068 525,3	A B

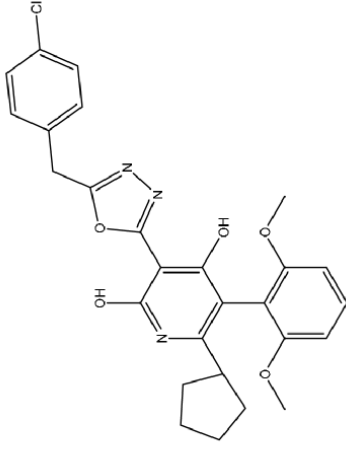
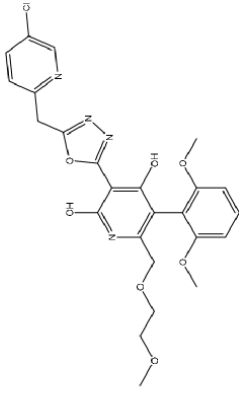
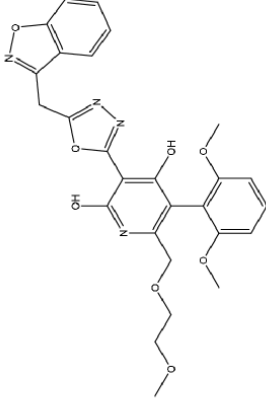
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	nAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
234		3-([5-(4-clorofenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.45-7.27 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26 (q, J=6.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H)	2,341 514,3	A B
235		N-([5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil)piridin-2-carboxamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.14 - 7.95 (m, 2H), 7.76 - 7.53 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.91 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H)	1,656 524,1	A B
236		6-butil-3-{5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.33 (quin, J=7.5 Hz, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1,80 515,0	A A

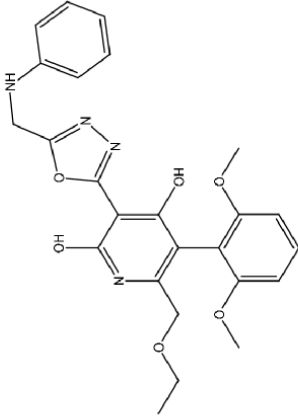
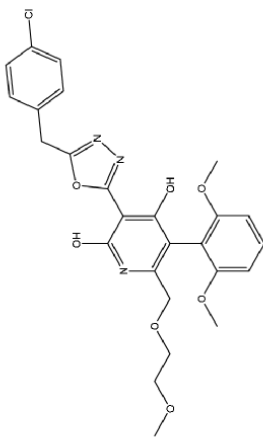
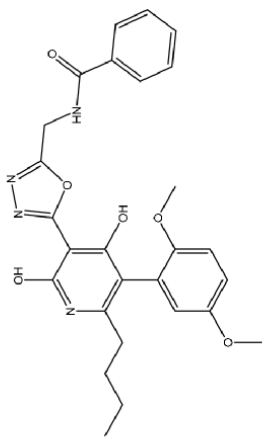
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
237		3-(5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9,5, 1,8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.28 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7,0 Hz, 3H)	1.69 517,1	A A
238		3-(5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.60 - 8.51 (m, 1H), 7.97 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 1.71 (br, s., 6H), 1.63 (br, s., 3H), 1.37 (br, s., 2H)	1.722 509,3	A A

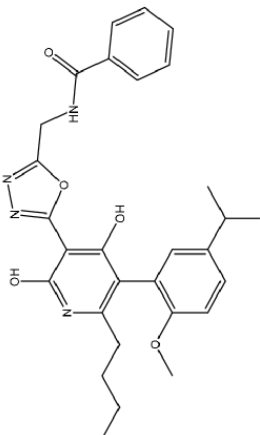
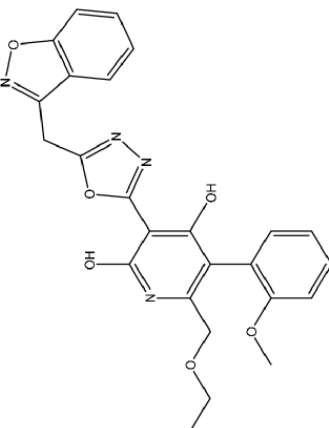
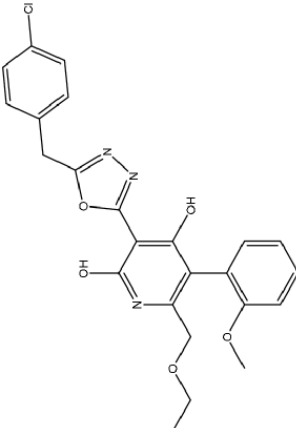
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
239		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopiptil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,30 (br, s, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,67 (br, s, 5H), 1,58 (br, s, 2H), 1,34 (br, s, 2H)	1,983 508,1	A A
240		3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietoxil)metil]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,37 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,38 (dd, J=6,5, 3,4 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,19 (s, 3H)	1,25 529,3	D A
242		3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietoxil)metil]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (br, s, 1H), 11,41 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,38 (br, s, 4H), 3,19 (s, 3H)	1,31 535,2	D B

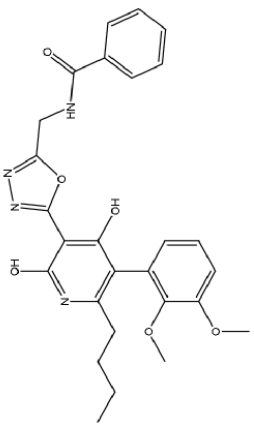
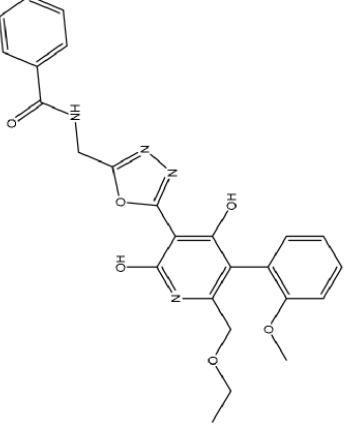
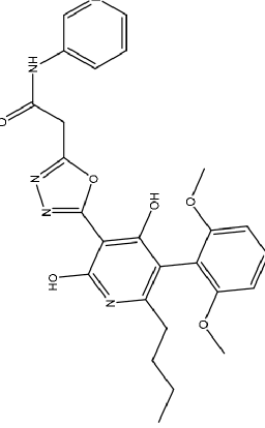
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
243		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3- {5-[1(fenilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol- 2-il}piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.77 - 6.66 (m, 4H), 6.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.60 (br, s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.669 479.1	A B
244		3-((5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4- oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)-6- [(2-metoxietoxi)metil]piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 11.35 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 4H), 6.74 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)	2.050 526.3	E B
246		N-((5-((5-2,5-dimetoxifenil)- 2,4-dihidropiridin-3-il)-1,3,4- oxadiazol-2-il)metil)benzamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (br, s, 1H), 7.88 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.63 (br, s, 1H), 4.71 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.26 - 1.97 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.51 505.0	A A

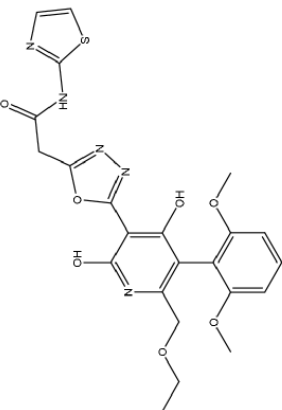
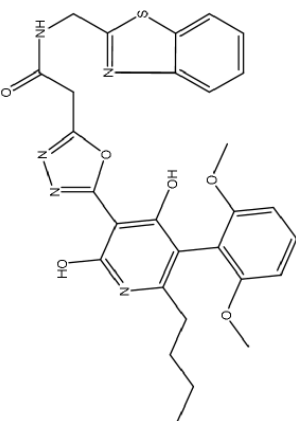
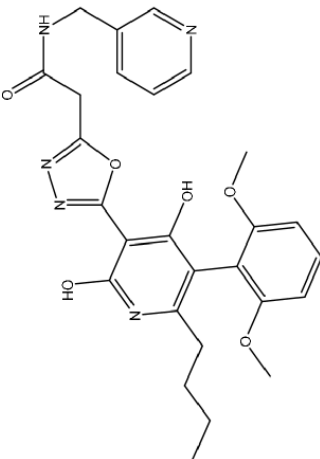
(continuación)

Ej, N,°	Estructura	Nombre	1H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
247		N-[(5-(6-butil-2,4-dihidroxi-5-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]benzamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,34 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 4,78 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (t, J=5,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,09 517,1	A A
248		3-{5-[(1,2-benzoxazo-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (quin, J=6,7 Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 4H)	1,48 475,0	A A
249		3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,50 - 7,31 (m, 5H), 7,18 - 6,89 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,34 - 3,11 (m, 2H), 0,99 (t, J=6,9 Hz, 3H)	1,71 468,2	A A

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
250		N-((5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,33 (br, s, 1H), 7,90 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 4H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,66 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,37 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 3H)	1,48 505,4	A A
251		N-((5-[6-(etoximetil)-2,4-dihidroxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)benzamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,26 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,06 - 6,87 (m, 3H), 4,68 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (q, J=6,6 Hz, 2H), 1,07 - 0,90 (m, 3H)	1,30 477,0	A A
252		2-((5-[6-butyl-5-(2,6-dimetoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(piridin-3-il)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 10,78 (NH), 8,79 (br, s, 1H), 8,34 (br, s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,40 506,2	A A

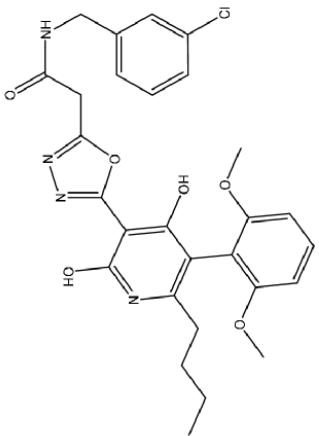
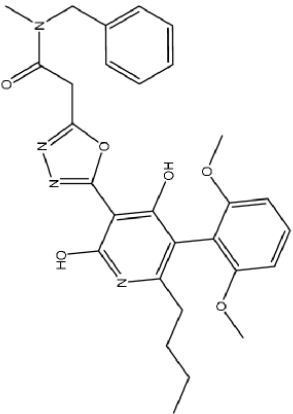
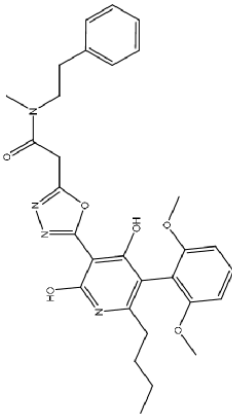
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
253		2-(5-[(2,6-dimetoxyfenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,28 (q, J=6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, J=7,0 Hz, 3H),	1,18 514,1	C A
254		N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-2-[(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,43 - 9,30 (NH), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,617 576,2	A A
255		2-(5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxyfenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,92 (NH), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,38 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,14 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,358 520,2	A A

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
256		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetocefenil)-2,4-dihidroxfiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (NH), 8,06 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,15 (br, s, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,596 510,2	B A
257		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetocefenil)-2,4-dihidroxfiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (NH), 7,77 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,78 - 6,63 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 6H), 3,54 - 3,32 (m, 2H), 2,85 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,862 612,1	A A
258		2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetocefenil)-2,4-dihidroxfiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (NH), 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,36 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,15 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,806 567,1	A A

(continuación)

Ej, N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
259		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (NH), 7,43 - 7,21 (m, 5H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,35 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,749 553,1	A A
260		N-bencil-2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metilacetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,57 - 7,23 (m, 6H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,12 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,701 533,2	A A
261		2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-N-metil-N-(2-fenil)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,43 - 7,15 (m, 6H), 6,74 (d, J=7,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (br, s, 6H), 2,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,79 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,7 Hz, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,778 546,9	A A

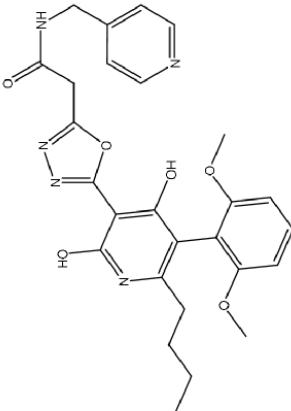
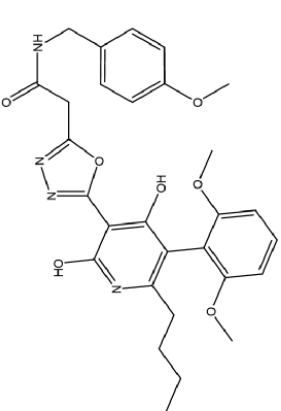
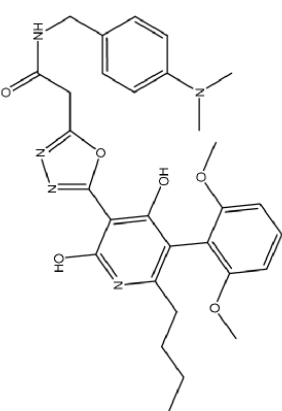
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
262		2-(5-[(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,00 (d, J=1,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,18 (s, 1H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,729 467,1	A A
263		2-(5-[(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7,36 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,24 (br. s., 1H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,736 509,1	A A
264		2-(5-[(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,32 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,17 - 0,98 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,743 533,2	A A

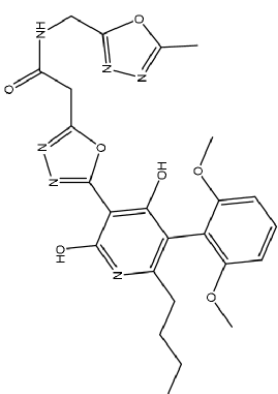
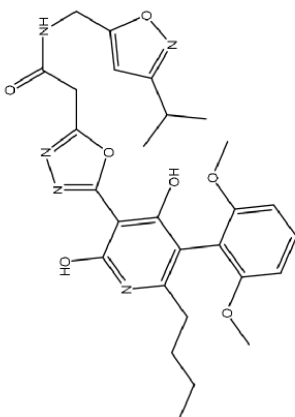
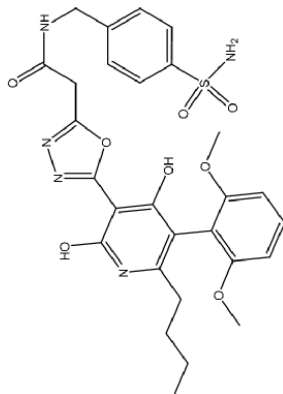
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
265		2-[(5-[6-butyl-5-(2,6-dimeto xifenil)-2,4-dihidro xipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (NH), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,70 (s, 5H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	2,009 553,1	A A
266		2-[(5-[6-butil-5-(2,6-dimeto xifenil)-2,4-dihidro xipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (NH), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,33 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,18 (t, J=1,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,28 (m, J=7,0 Hz, 2H), 1,15 - 1,03 (m, J=7,0 Hz, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,750 553,3	A A
267		2-[(5-[6-butil-5-(2,6-dimeto xifenil)-2,4-dihidro xipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(2-(4-clorofenil)etil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (NH), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 3H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,92 (br, s, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,33 (q, J=6,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,59 - 1,49 (m, J=10,7 Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,834 567,1	A A

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	1H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
268		2-(5-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((piridin-4-il)metil)acetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (NH), 8,51 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,37 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,11 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,5, 7,5 Hz, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,337 520,2	A A
269		2-(5-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((4-metoxifenil)metil)acetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,27 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,701 549,1	A A
270		2-(5-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-((4-(dimetilamino)fenil)metil)acetamida	1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (NH), 7,36 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,80 - 6,61 (m, J=17,2, 8,1 Hz, 4H), 4,21 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,16 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,2 Hz, 3H)	1,694 562,2	A A

(continuación)

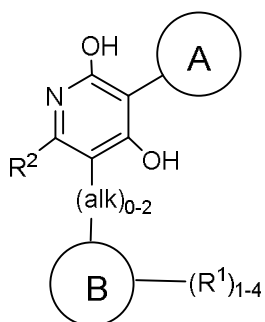
Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
271		2-([5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (NH), 7,37 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,54 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 3H), 0,66 (t, J=7,2 Hz, 4H)	1,652 525,2	A A
272		2-([5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-[(3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl)metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,43 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,97 (dt, J=14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,15 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,14 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,603 552,2	A A
273		2-([5-(6-butyl-5-(2,6-dimethoxyphenyl)-2,4-dihydroxypyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-[(4-sulfamoyl)fenil]metil]acetamida	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (NH), 7,80 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,41 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,15 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,27 (m, J=7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H)	1,463 598,3	A B

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Nombre	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) Método M+H	hAPJ Rango de potencia de EC ₅₀ según cAMP (nM)
274		3-({5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8,62 - 8,37 (m, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,79 - 6,63 (m, 1H), 6,56 - 6,38 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 - 3,39 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 3H)	0,80 485,0	A
275		3-({5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (br, s, 1H), 7,53 (br, s, 1H), 7,36 - 7,09 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,28 (br, s, 2H), 4,14 (q, J=15,3 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,75 (br, s, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 3H)	0,80 485,0	B
276		3-({5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dihidroxiifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 12,06 - 11,78 (m, 1H), 11,40 - 11,21 (m, 1H), 9,26 - 9,05 (m, 2H), 8,69 - 8,45 (m, 1H), 8,11 - 7,82 (m, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,37 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,33 (d, J=6,9 Hz, 2H), 1,03 (t, J=6,9 Hz, 3H)	0,71 471,0	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



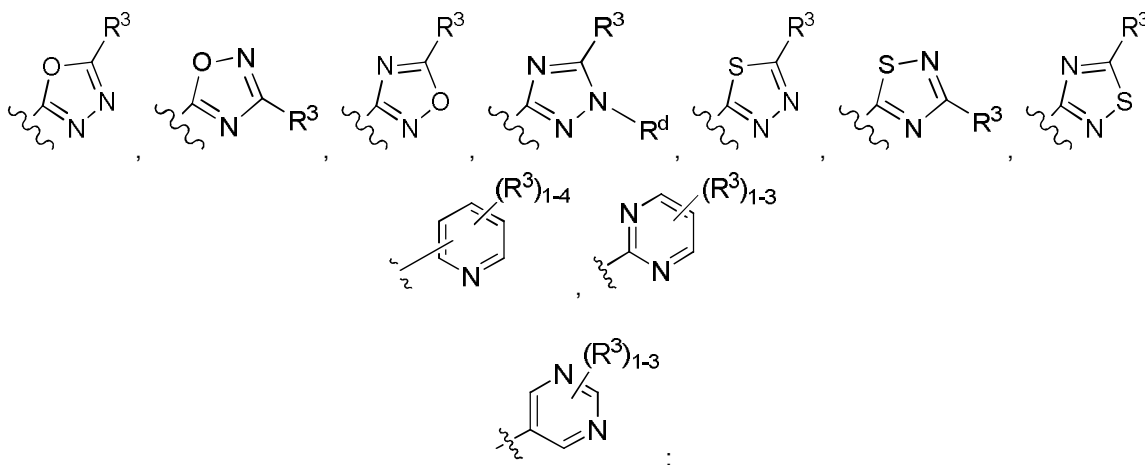
5

(I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

alk es C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e;
el anillo A se selecciona independientemente de:

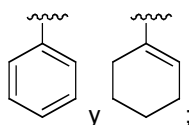


15

y

el anillo B se selecciona independientemente de:

20



R¹ se selecciona independientemente de: halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

25

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno sustituido con 0-3 R^e, y C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S;

30

R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- (2) -(CR⁴R⁴)_nNR^aR^a,
- (3) -(CR⁴R⁴)_nC(=O)NR^aR^a,
- (4) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- (5) -(CR⁴R⁴)_nNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- (6) -(CR⁴R⁴)_n-R⁵,
- (7) -(CR⁴R⁴)_n-OR⁵,

35

- (8) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

5 R^4 se selecciona, independientemente de: H, halógeno, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^5 se selecciona, independientemente de: $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

10 R^6 se selecciona independientemente de: H, halógeno, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

15 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

20 R^c se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquenilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquinilo sustituido con 0-5 R^e , C_{3-6} carbociclilo y heterociclilo;

R^d se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo sustituido con 0-5 R^e ;

25 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^f , C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-C_{4-6}$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

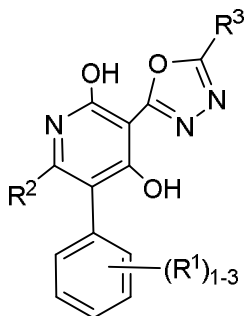
R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C_{3-6} cicloalquilo y fenilo, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo;

30 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;

r se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



(II)

40 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e y C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e ;

45 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alquenilo y C_{3-6} cicloalquilo; siempre que cuando R^2 es C_{1-5} alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O y S;

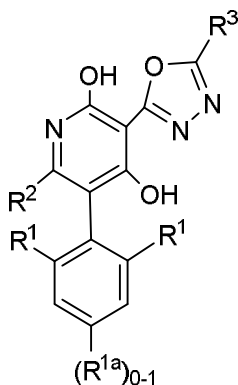
R^3 se selecciona independientemente de:

- 50 (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
 (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
 (4) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (5) $-(CR^4R^4)_nNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 55 (6) $-(CR^4R^4)_rR^5$,

- (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$,
 (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

- 5 R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^5 se selecciona independientemente de: $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;
 R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$,
 10 $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} alquilo sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ - C_{3-6} carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;
 15 R^b se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alqueno sustituido con 0-5 R^e , C_{2-6} alquino sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^f , C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino,
 20 $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
 R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;
 25 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3;
 r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3; y
 p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene la Fórmula (III):



(III)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 35 R^1 se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC_{1-4} alquilo;
 R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C_{1-2} alquilo;
 R^2 se selecciona independientemente de: C_{1-5} alquilo sustituido con 0-3 R^e ; C_{2-5} alqueno y C_{3-6} cicloalquilo y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;
 40 R^3 se selecciona independientemente de:
 (1) $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (2) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,
 (3) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,
 45 (4) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (5) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ alquilo sustituido con 0-5 R^e ,
 (6) $-(CR^4R^4)_rR^5$,
 (7) $-(CR^4R^4)_r-OR^5$ y
 (8) $-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ y
 50 (9) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a , OC_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; y

y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

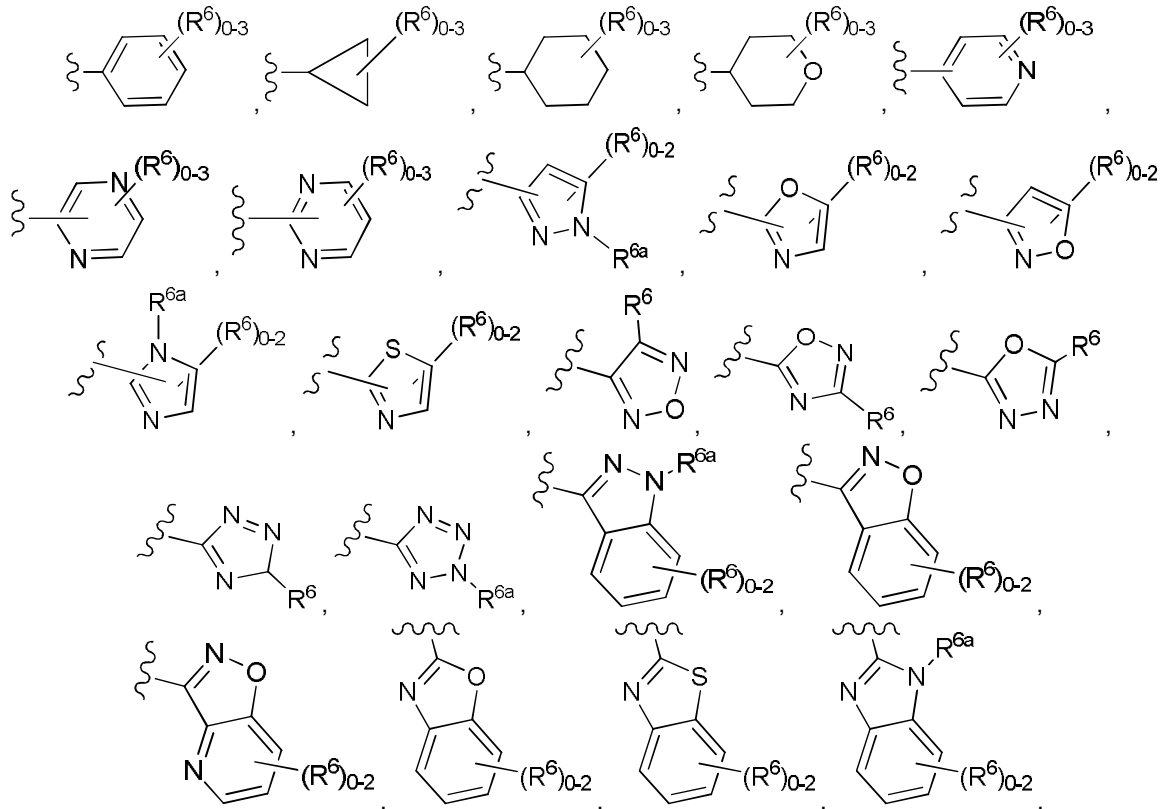
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

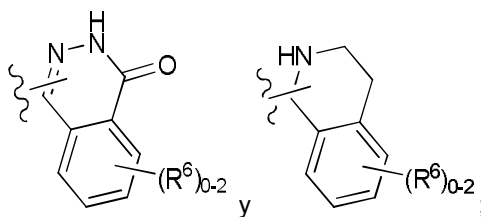
R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,
- (2) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵,
- (3) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y
- (4) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^a(CR⁴R⁴)_nR⁵;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, N(CH₃)₂, OCH₃ y CH₃; o R⁴ y R⁴, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo;

R⁵ se selecciona independientemente de:





R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, $-NR^aR^a$, CN, $-S(O)_2NH_2$, CH_3 , CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a se selecciona independientemente de: H, C_{1-6} alquilo sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ - C_{3-10} carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ - C_{4-6} heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H ;

n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 se selecciona independientemente de:

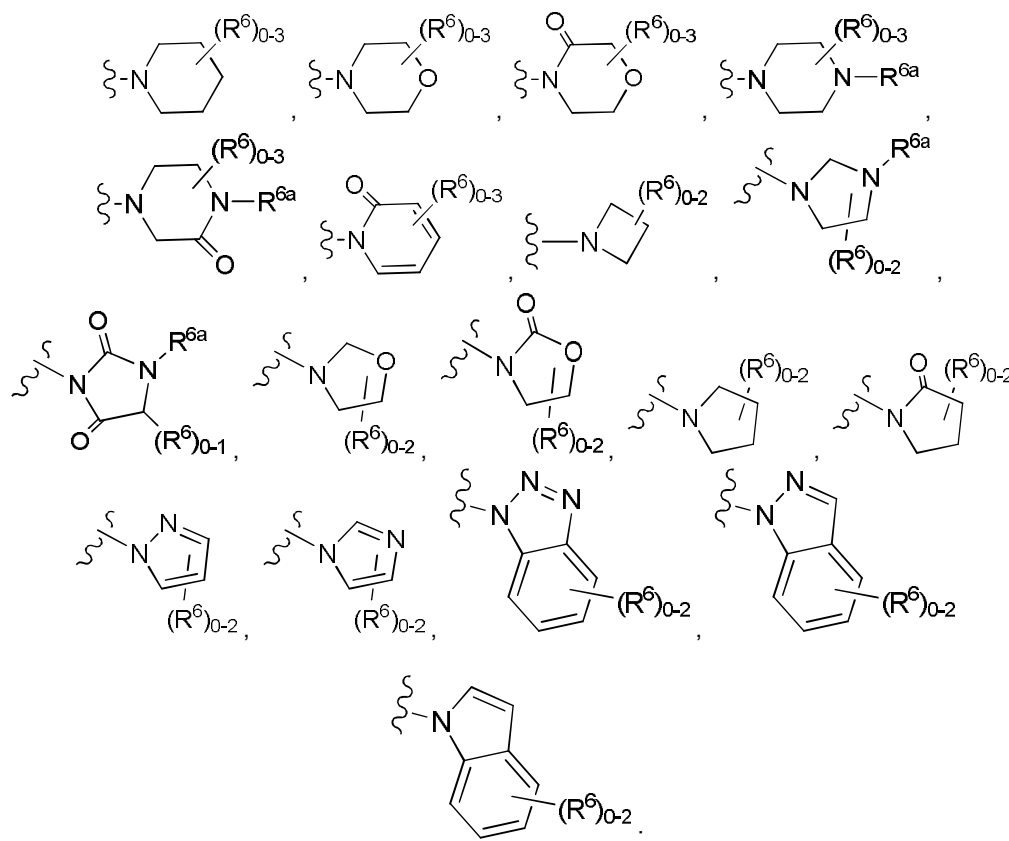
- (1) $-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$ y
- (2) $-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

R^4 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, $N(CH_3)_2$, OCH_3 y CH_3 ; o R^4 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^6 se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, $-NR^aR^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-CH_3$, CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e , en donde el anillo heterocíclico se selecciona de:



R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, OH y OC₁₋₄ alquilo;
R^{1a} se selecciona independientemente de: F, Cl y C₁₋₂ alquilo;
R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno y C₃₋₆ cicloalquilo; y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;
R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CH₂)_rC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (2) -(CH₂)_rNR^aR^a,
- (3) -(CH₂)_rC(=O)NR^aR^a,
- (4) -(CH₂)_rNR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e y
- (5) -(CH₂)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e;

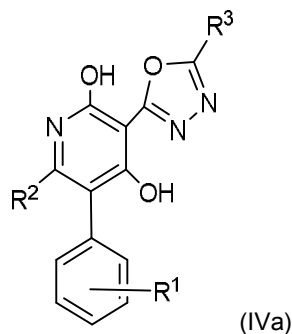
R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo;
R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, -NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H; n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene la Fórmula (IVa):



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, OCH₂Ph, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₄ alqueno, C₃₋₆ cicloalquilo y CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (2) -(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,
- (3) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,
- (4) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (5) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (6) -(CR⁴R⁴)_r-R⁵,
- (7) -(CR⁴R⁴)_r-OR⁵,
- (8) -(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nR⁵ y
- (9) -(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^a(CR⁴R⁴)_nR⁵;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, NR^aR^a, OC₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo;

R⁵ se selecciona independientemente de: arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;
 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b,
 -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo sustituido con
 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

5 R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido
 con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están
 unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

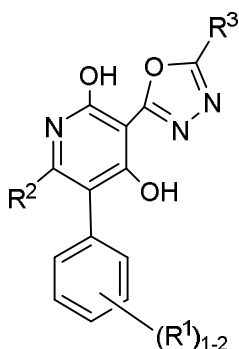
10 R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e,
 C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido
 con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃,
 -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;
 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

r se selecciona independientemente de 1, 2 y 3.

15

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene la Fórmula (V):



(V)

20

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

25

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₄ alqueno, C₃₋₆ cicloalquilo y
 CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ se selecciona independientemente de:

- (1) -CH₂C(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (2) -CH₂NR^aR^a,
- 30 (3) -CH₂C(=O)NR^aR^a,
- (4) -CH₂NHC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (5) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂OC₁₋₄alquilo sustituido con 0-3 R^e,
- (6) -CH₂-R⁵,
- (7) -CH₂-OR⁵,
- 35 (8) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂R⁵ y
- (9) -CH₂C(=O)NR^a(CH₂)₀₋₂R⁵;

R⁵ se selecciona independientemente de: arilo, C₃₋₆ cicloalquilo y heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

40

R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b,
 -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -S(O)₂NH₂, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbociclilo
 sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido
 con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están
 unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

45

R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e,
 C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido
 con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃,
 -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;
 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

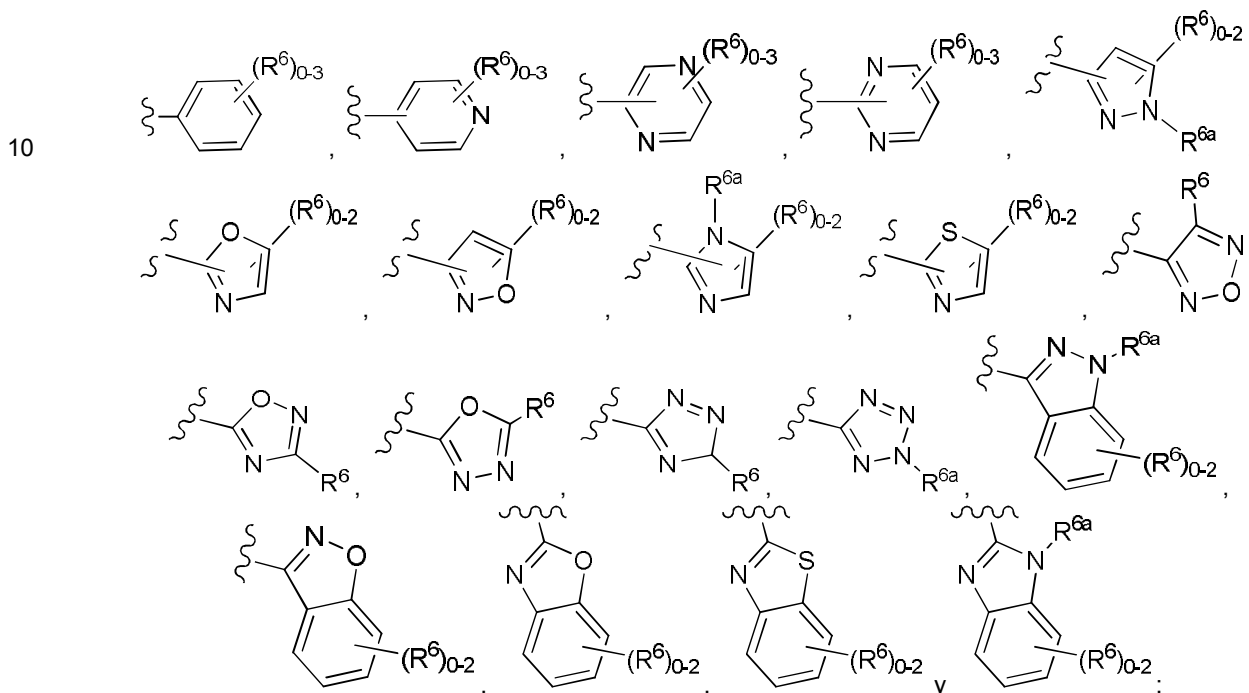
50

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo, en donde

R³ se selecciona independientemente de:

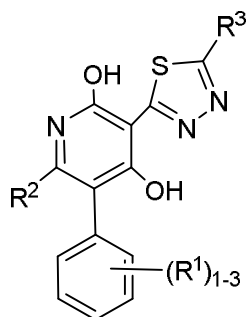
- 5 (1) -CH₂-R⁵,
 (2) -CH₂OR⁵,
 (3) -CH₂-NHC(=O)(CH₂)₀₋₁R⁵ y
 (4) -CH₂-C(=O)NH(CH₂)₀₋₁R⁵;

R⁵ se selecciona independientemente de:



- 15 R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;
 R^{6a} se selecciona independientemente de: H, CH₃, arilo sustituido con 0-3 R^e y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;
 R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbociclilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
 20 R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterociclilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H;
 n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3.

25 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

30 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona independientemente de: F, Cl, Br, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^cC(=O)R^b, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e y C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-3 R^e;

R² se selecciona independientemente de: C₁₋₅ alquilo sustituido con 0-3 R^e; C₂₋₅ alqueno y C₃₋₆ cicloalquilo; siempre que cuando R² es C₁₋₅ alquilo, los átomos de carbono, salvo el que está unido directamente al anillo de piridina, se puedan reemplazar por O, N y S;

R³ se selecciona independientemente de:

- 5
- (1) -CH₂C(=O)OC₁₋₄ alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- (2) -CH₂NR^aR^a,
- (3) -CH₂C(=O)NR^aR^a,
- (4) -CH₂NR^aC(=O)C₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- 10 (5) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)_nOC₁₋₄alquilo sustituido con 0-5 R^e,
- (6) -CH₂-R⁵,
- (7) -CH₂-OR⁵,
- (8) -CH₂NR^aC(=O)(CH₂)_nR⁵ y
- (9) -CH₂C(=O)NR^a(CH₂)_nR⁵
- 15

R⁵ se selecciona independientemente de: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente de: H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-C₃₋₆ carbocicilo sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-5 R^e, C₂₋₆ alquino sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀carbocicilo sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterocicilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^f, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo, -(CH₂)_n-C₄₋₆ heterocicilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OH, C₁₋₅alquilo (de manera óptima, sustituido con halógeno y OH), C₃₋₆ cicloalquilo y fenilo;

n se selecciona independientemente de 0, 1, 2 y 3; y

p se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

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

- 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol,
- 40 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-3-[5-[(2-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[(2-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[(3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 45 6-butil-3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[(4-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-3-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-3-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 50 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(1-fenilciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(2-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(fenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 55 3-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirazin-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 60 6-butil-3-[5-[(3-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 6-butil-3-[5-[difluoro(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 3-[5-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxi-4-metilfenil)piridin-2,4-diol,
- 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(but-3-en-1-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
- 65 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,

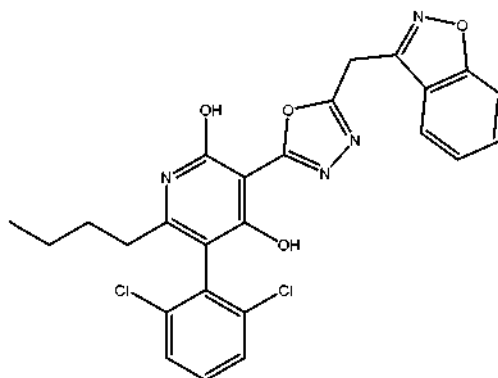
- 6-butil-3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzonitrilo,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
10 6-butil-3-{5-[(2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[1-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(4-fluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(1H-indazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
15 4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidroftalazin-1-ona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[metoxi(fenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-[2-(1,3-benzoxazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(1,3-tiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-(3,4-diclorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-(4-clorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
25 6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
30 6-butil-3-{5-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)propan-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
35 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(2-metil-1-fenilpropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[4-(trifluorometil)fenoximetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-(ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
40 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(oxan-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
45 6-butil-3-{5-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-(3,4-difluorofenoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
50 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-(pirimidin-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[2-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
55 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-{5-(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-diclorofenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(dimetilamino)(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
60 3-{5-(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
65 6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-ciclopropil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-

diol,
2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato de etilo,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1-metilimidazolidin-2,4-diona,
5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
10 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-
diol,
15 3-{5-[(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
20 3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)imidazolidin-2,4-diona,
1-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,3-oxazolidin-2-ona,
4-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)morfolin-3-ona,
25 2-{5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}acetato de ter-butilo,
1-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-
ona,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)carbamato de ter-butilo,
N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilcarbamato de ter-
30 butilo,
3-{5-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-{5-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
35 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-fenil-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
40 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
3-{5-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-(1H-indazol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
45 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{5-(1H-indol-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
3-{5-[(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-fenilpiridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-(3-etilfenil)piridin-2,4-diol,
50 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2,4-diol,
5-[3-(benciloxi)fenil]-6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(ciclohex-1-en-1-il)-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol,
55 6-butil-3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(metoximetil)fenil]piridin-2,4-diol,
3-(2-butil-5-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-4,6-dihidroxipiridin-3-il)-N-(propan-2-il)benzamida,
6-butil-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-2-
ona,
3-(2-butil-4-hidroxi-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-(propan-
2-il)benzamida,
60 6-butil-5-(3-ciclopropilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-
ona,
6-butil-4-hidroxi-5-(3-metoxifenil)-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona,
6-butil-4-hidroxi-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-
ona,
65 6-butil-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-

- 2-ona,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{5-[(metilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metil-2-fenilacetamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-cloro-N-metilbenzamida,
 5 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridin-2-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-metoxiacetamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridin-4-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridin-3-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-cloro-N-metilbenzamida,
 10 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-clorobenzamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-4-clorobenzamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridin-4-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilpiridin-3-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2-fenilacetamida,
 15 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2-dimetilpropanamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)piridin-2-carboxamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N,2,2-trimetilpropanamida,
 3-[5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
 20 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-N-metilbenzamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-metilbutanamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)acetamida,
 N-({5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-2,2,2-trifluoroacetamida,
 25 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N,N-dietilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-metilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(propan-2-il)acetamida,
 30 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N,N-dimetilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(4-metoxifenil)acetamida,
 4-(2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetil)piperazin-2-ona,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona,
 N-bencil-2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetamida,
 35 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-etilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-ciclopropilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-propilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2-fluoroetil)acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,2-difluoroetil)acetamida,
 40 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2-metoxietil)acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(morfolin-4-il)etan-1-ona,
 45 N-butil-2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]acetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-pentilacetamida,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(3-fluoroazetidid-1-il)etan-1-ona,
 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(3,3-difluoroazetidid-1-il)etan-1-ona,
 50 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
 3-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-(5-bencil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-(5-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 55 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-(5-[[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-[5-[[5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 6-butil-3-(5-[[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 60 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona,
 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
 65 1-({5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)pirrolidin-2-ona,
 3-[5-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,

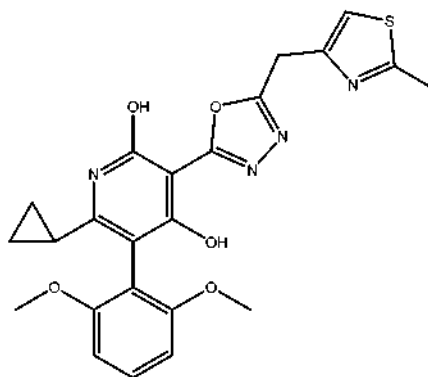
- 3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3,5-dimetoxipiridin-4-il)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
6-butil-3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
5 3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dimetilfenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-(1,2-benzoxazol-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-butil-5-(2,6-dietilfenil)piridin-2,4-diol,
6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-(5-[[1,2]oxazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2,4-diol,
10 3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dihidroxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]piridin-2,4-diol,
3-[5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
15 3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
N-({5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)piridin-2-carboxamida,
6-butil-3-[5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
20 3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietoxi)metil]piridin-2,4-diol,
3-[5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietoxi)metil]piridin-2,4-diol,
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[5-[(fenilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2,4-diol,
3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(2-metoxietoxi)metil]piridin-2,4-diol,
25 N-({5-[6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
N-({5-[6-butil-2,4-dihidroxi-5-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
3-[5-[(1,2-benzoxazol-3-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(4-clorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
N-({5-[6-butil-5-(2,3-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
30 N-({5-[6-(etoximetil)-2,4-dihidroxi-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)benzamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(piridin-3-il)acetamida,
2-[5-[5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)acetamida,
N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]-2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-
il]acetamida,
35 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(piridin-3-il)metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[2-(2-clorofenil)etil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(3-clorofenil)metil]acetamida,
40 N-bencil-2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-metilacetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-metil-N-(2-feniletil)acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(prop-2-in-1-il)acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[(2-metilfenil)metil]acetamida,
45 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(2-clorofenil)metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(4-clorofenil)metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[2-(4-clorofenil)etil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(piridin-4-il)metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]acetamida,
50 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]acetamida,
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-
il)metil]acetamida, 271
2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-
il]metil]acetamida,
55 2-[5-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-oxadiazol-2-il]-N-[(4-sulfamoilfenil)metil]acetamida,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol,
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(etoximetil)-5-(2-hidroxi-6-metoxifenil)piridin-2,4-diol y
3-[5-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol.

60 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

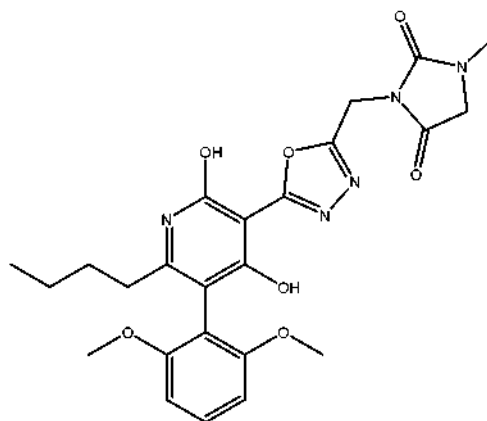
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

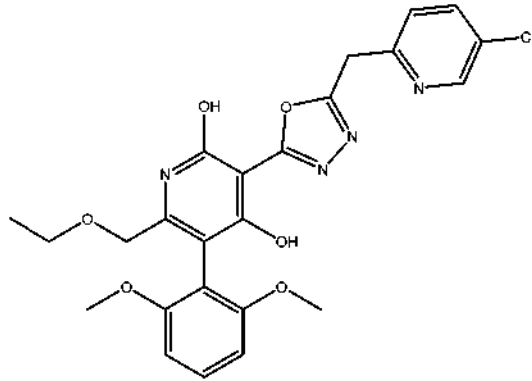
10

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



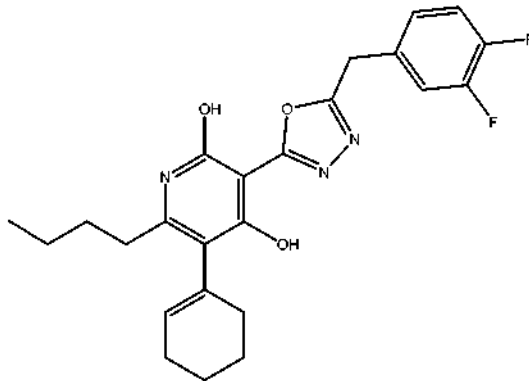
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



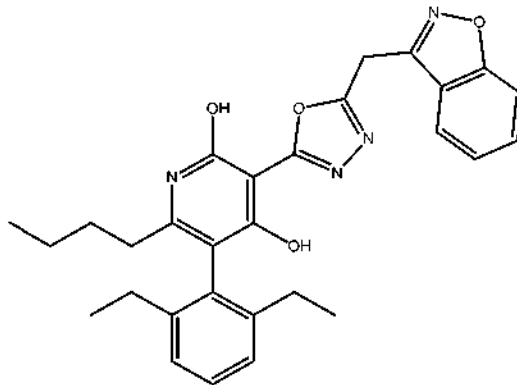
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



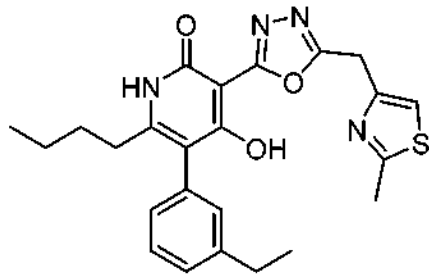
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



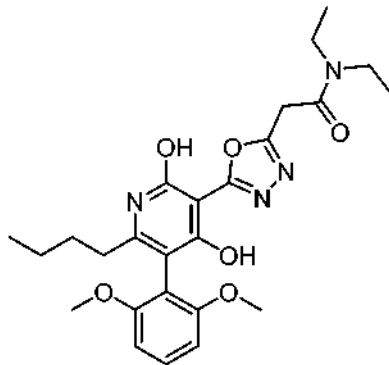
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



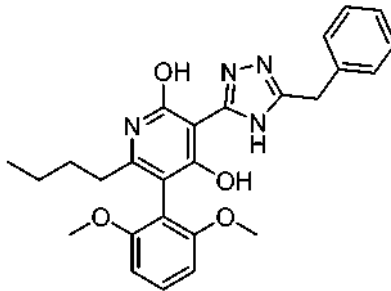
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



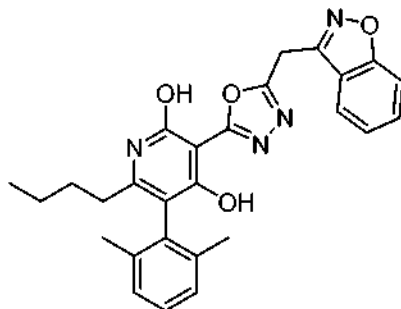
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -21, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o la composición de acuerdo con la reivindicación 22 para usar en terapia.

24. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o la composición de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

10 25. Los compuestos o las composiciones para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde las enfermedades cardiovasculares son cardiopatía coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca por diabetes, insuficiencia cardíaca con conservación de la fracción de expulsión, miocardiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, 15 disfunción del ventrículo izquierdo después del infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, reestructuración miocárdica, reestructuración miocárdica después del infarto o después de la cirugía cardíaca y enfermedades valvulares cardíacas.