

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 002**

51 Int. Cl.:

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07789922 .7**

96 Fecha de presentación: **10.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069322**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Derivados de tiofeno como agonistas del receptor S1P1/EDG1**

30 Prioridad:

07.09.2006 WO PCT/IB2006/053150

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 002 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiofeno como agonistas del receptor S1P1/EDG1

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 El sistema inmunológico humano está diseñado para defender al cuerpo contra microorganismos extraños y sustancias que causan infección o enfermedad. Los mecanismos reguladores complejos aseguran que la respuesta inmunológica sea dirigida contra la sustancia u organismo intrusor y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos control están sin regular y pueden desarrollar respuestas autoinmunes. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es daño severo a un órgano, célula, tejido o articulación. Con el tratamiento
15 actual, todo el sistema inmunológico es generalmente suprimido y la capacidad del cuerpo de reaccionar a las infecciones es también severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticosteroides los cuales reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunológica, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en un tratamiento a largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin embargo, los mismos exhiben efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean el señalamiento de citoquinas.

Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, sin comprometer las respuestas inmunológicas y con efectos secundarios reducidos mejorarían significativamente los tratamientos actuales de las enfermedades inflamatorias no controladas.

25 En el campo de los trasplantes de órganos, la respuesta inmunológica del huésped debe ser suprimida para evitar el rechazo del órgano. Las personas que reciben el trasplante de órgano pueden experimentar cierto rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresivos. El rechazo se produce con mayor frecuencia en las primeras pocas semanas después del trasplante, aunque los episodios de rechazo también pueden producirse meses o incluso años después del trasplante. Se utilizan comúnmente combinaciones de hasta tres o cuatro
30 medicamentos para proporcionar la máxima protección contra el rechazo reduciendo al mínimo a la vez los efectos secundarios. Los fármacos convencionales actuales utilizados para tratar el rechazo de órganos transplantados interfieren con las vías intracelulares discretas en la activación de glóbulos blancos tipo T o tipo B. Los ejemplos de ese tipo de fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, los cuales interfieren con la liberación de citoquinas o con el señalamiento; azatioprina o leflunomida, los cuales inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-deoxispergualina, un inhibidor de la diferenciación leucocitaria.

Los efectos beneficiosos de las terapias inmunosupresoras amplias se refieren a sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunológico contra la infección y enfermedades. Adicionalmente, los fármacos inmunosupresores convencionales son utilizados con frecuencia en dosis elevadas y pueden causar o acelerar el daño del órgano.

40 El documento WO 2005/032465 divulga 1,2,4-oxadiazoles sustituidos por 3,5-arilo, heteroarilo o clicloalquilo como agonistas del receptor S1P, el documento WO 2005/058848 divulga carboxilatos propanoicos(3,4-disustituidos) como agonistas del receptor S1P (EDG), y Yan y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 16, n.º 14, páginas 3679-3683 divulga ácidos 3-arilpropiónicos como agonistas del receptor S1P1.

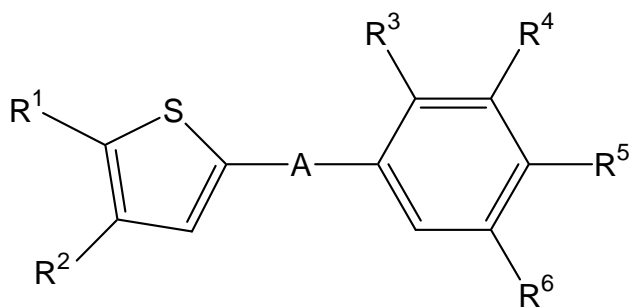
Descripción de la invención

45 La presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula (I) que son agonistas para el receptor S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y tienen un efecto inmunomodulador poderoso y duradero el cual se obtiene mediante la reducción de la cantidad de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de los linfocitos T y B circulantes como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de las capas celulares endotélicas asociada
50 con la activación de S1P1/EDG1, torna a estos compuestos útiles para tratar enfermedades inflamatorias no controladas y para mejorar la funcionalidad vascular.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse por sí solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de células T, para proporcionar una nueva terapia inmunológica con una propensidad reducida a las infecciones cuando se compara con terapia inmunosupresiva convencional.

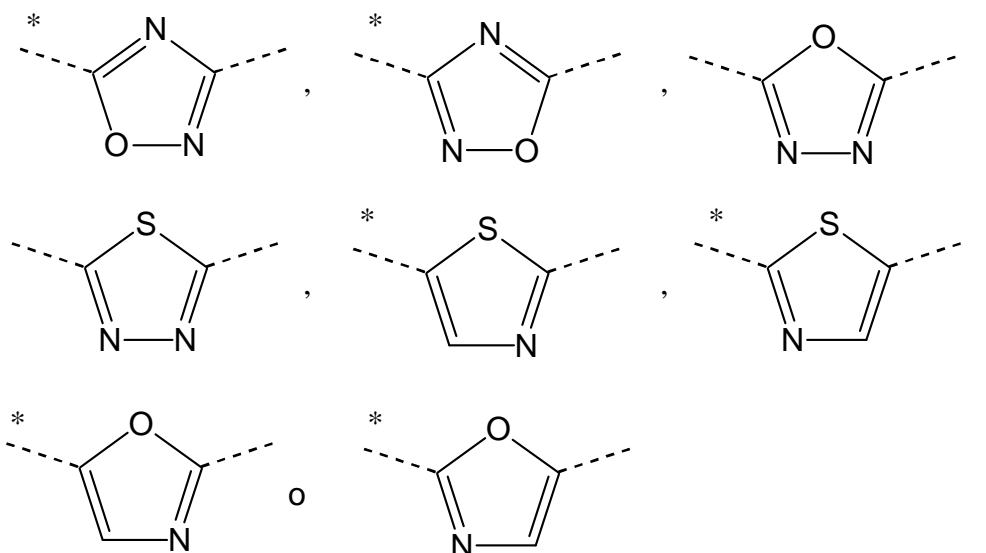
55 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con dosis reducidas de

- 5 terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar, por un lado, actividad inmunosupresora tradicional, mientras que, por otro lado, reducir el daño orgánico final asociado con las dosis más elevadas de fármacos inmunosupresivos convencionales. La observación de la función mejorada de capas celulares endotelíacas asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.
- 10 La secuencia nucleotídica y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano son conocidas en la técnica y están publicadas en, por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308-9313; WO 91/15583 publicada el 17 de octubre, 1991; WO 99/46277 publicada el 16 de septiembre, 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúan utilizando un ensayo de GTP γ S para determinar los valores de EC₅₀ y midiendo los linfocitos circulantes en la rata luego de la administración oral, respectivamente (ver en los Ejemplos).
- Los términos generales utilizados en lo que antecede y más adelante tienen, con preferencia, dentro de esta descripción, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:
- 15 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto quiere decir también un compuesto, sal o algo similar único.
- 15 Cualquier referencia en lo que antecede o más adelante a un compuesto de la Fórmula (I) debe entenderse como haciendo referencia también a las sales, especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de Fórmula (I), según lo apropiado y conveniente.
- 20 El término **alquilo C₁₋₅**, por sí solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena saturada, ramificada o preferentemente recta con uno a cinco átomos de carbono. Los ejemplos preferidos de grupos alquilo C₁₋₅ son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, iso-butilo, y n-pentilo.
- El término **alquilo C₁₋₄**, por sí solo o en combinación con otros grupos, significa grupos saturados, de cadena ramificada o preferentemente recta con uno a cuatro átomos de carbono, preferentemente de uno a tres átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₃. Los ejemplos preferidos de grupos alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo y n-propilo.
- 25 Asimismo, el término **alquilo C₂₋₅**, por sí solo o en combinación con otros grupos, significa grupos saturados, de cadena recta o ramificada con dos a cinco átomos de carbono. Los ejemplos preferidos de grupos alquilo C₂₋₅ son etilo, n-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo e iso-pentilo.
- El término **alcoxi C₁₋₄**, por sí solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, donde R es un alquilo C₁₋₄. Los ejemplos preferidos de grupos alcoxi C₁₋₄ son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi e iso-butoxi.
- 30 El término **alcoxi C₂₋₅**, por sí solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, donde R es un alquilo C₂₋₅.
- El término **halógeno** significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.
- Las sales son preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).
- El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas, de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y/o bases, Bibliogr. : por ej. "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.
- 35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble o un anillo pueden estar presentes en forma cis- (= Z-) o trans (= E-) a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de Fórmula (I) pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse en forma conocida por los expertos en la técnica.
- 40 i) La invención se refiere a compuestos de tiofeno novedosos de Fórmula (I),



en la que

5 A representa *-CO-CH₂CH₂-, *-CO-CH=CH-,



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

R¹ representa alquilo C₂₋₅;

R² representa hidrógeno, metilo o etilo;

10 R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa metilo, etilo o metoxi;

15 R⁵ representa -CH₂-(CH₂)_n-NHSO₂R⁵¹, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵¹, -CH₂-(CH₂)_n-NHCOR⁵², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵³R⁵⁴, -CO-NHR⁵³, 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxilo, hidroxilo-alcoxiC₂₋₅, di-(hidroxilo-alquilC₁₋₄)-alcoxiC₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxilo-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵¹, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵¹, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵², o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵²;

R⁵¹ representa alquilo C₁₋₃, metilamino, etilamino, o dimetilamino;

R⁵² representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxilo-1-hidroximetil-etilo, o 2,3-dihidroxipropilo;

20 R⁵³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₃, 2-hidroxietilo, 2-hidroxilo-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, carboximetilo, 1-(alquilC₁₋₅carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquilC₁₋₅carboxi)etilo;

R⁵⁴ representa hidrógeno, o metilo;

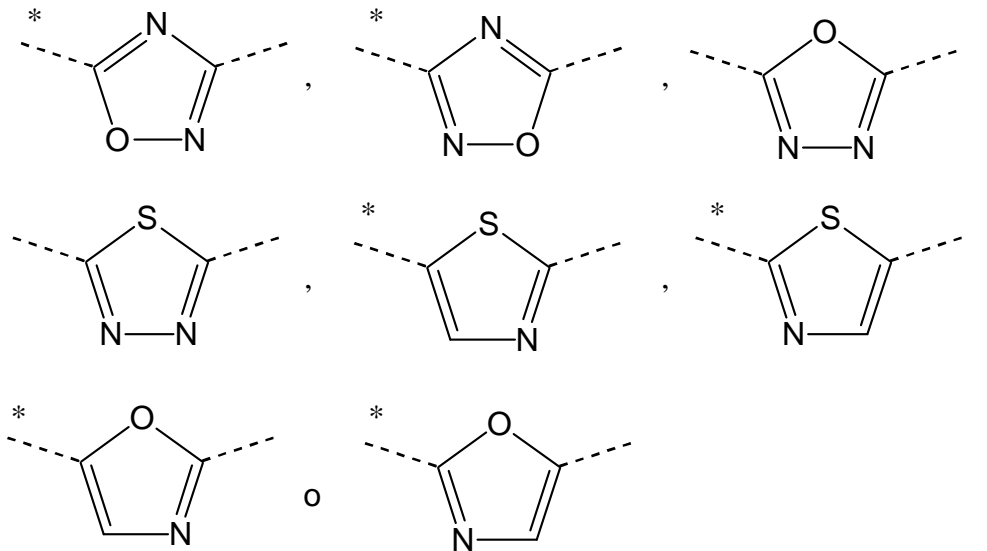
m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0, 1, ó 2; y

R⁶ representa metilo, etilo o halógeno;

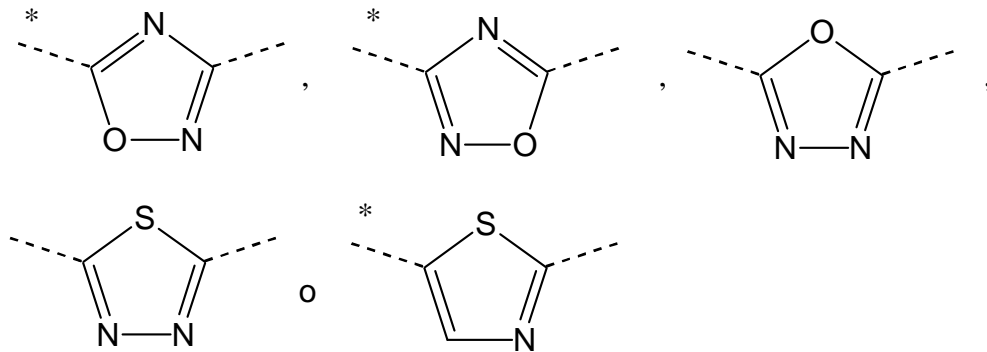
y sus sales.

- 5 ii) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



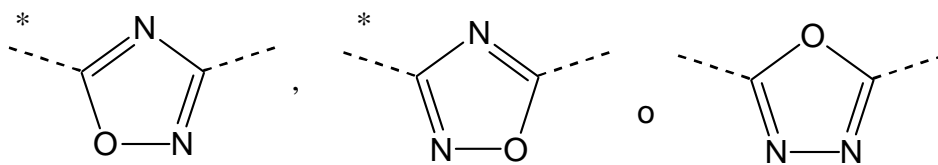
en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I), y sus sales.

- 10 iii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



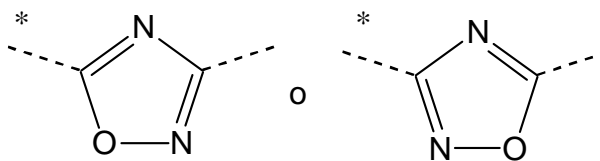
en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I), y sus sales.

- 15 iv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



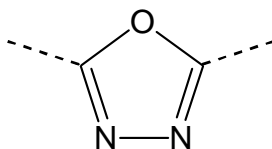
en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I), y sus sales.

v) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I), y sus sales.

5 vi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



y sus sales.

10 vii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que R^1 representa n-propilo o isobutilo, y sus sales.

viii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en la que R^2 representa hidrógeno o metilo, y sus sales.

ix) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), en la que R^2 representa hidrógeno, y sus sales.

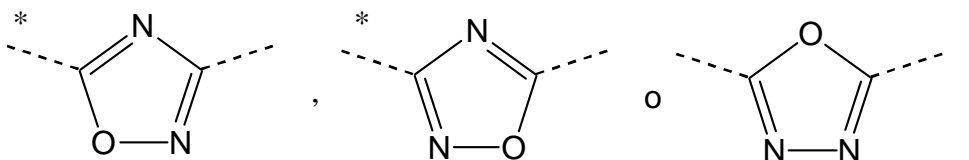
15 x) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^5 representa $-CH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{52}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$, hidroxil, hidroxil-alcoxi C_{2-5} , di-(hidroxil-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxil, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxil, $-OCH_2-(CH_2)_m-$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{52}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$, y sus sales.

20 xi) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^5 representa hidroxil, hidroxil-alcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxil-alquilo- C_{1-4})-alcoxi- C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxil, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxil, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{52}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$, y sus sales.

25 xii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^5 representa 3-hidroxil-2-hidroximetil-propoxil, 2,3-dihidroxipropoxil, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$, y sus sales.

xiii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^5 representa 2,3-dihidroxipropoxil, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$, en la que R^{52} representa hidroximetil, y sus sales.

30 xiv) Una realización especialmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que A representa



35 en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I); R^1 representa n-propilo o isobutilo; R^2 representa hidrógeno; R^3 representa hidrógeno; R^4 representa metilo, etilo o metoxil; R^5 representa 3-hidroxil-2-hidroximetil-propoxil, 2,3-dihidroxipropoxil, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{52}$; y R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo o cloro; y sus sales.

xv) Los compuestos de tiofeno especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

(2R)-N-(3-{4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil}-2-hidroxil-propil)-2-hidroxil-acetamida,

- (2S)-N-(3-{4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-butil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 5 (2S)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-butil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2S)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 10 (2R)-N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2S)-N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 15 (2R)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2S)-N-(3-{2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 20 (2S)-N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-N-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 25 (2S)-N-(3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol,
 (2S)-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol,
 (2R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 30 (2S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 (2R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propil)-acetamida, y
 (2S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 35

y las sales de dichos compuestos.

xvi) Compuestos de tiofeno adicionales especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

- 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 40 N-((2S)-3-{2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 (2R)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol,
 (2S)-3-{2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propan-1,2-diol,

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

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

5 y las sales de dichos compuestos.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ej. en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en un modo que será conocido por cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) combinando los compuestos descritos de la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otras sustancias valiosas para uso terapéutico en una forma de administración galénica, junto con materiales portadores sólidos o líquidos, adecuados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

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

Dichas enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo formado por rechazo de órganos transplantados, tejido o células; enfermedades injerto contra huésped causadas por trasplantes; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide; lupus sistémico eritematoso; síndrome antifosfolípido; Tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveitis; episcleritis; escleritis; Enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía por aloinjerto crónica; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas; 20 soriasis; artritis soriática; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; lichen planus; pénfigo; penfigoide ampoloso; epidermolisis bullosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis alérgica; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; Oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad de las vías respiratorias obstructiva reversible; asma bronquial; asma alérgica; asma 30 intrínseca; asma extrínseca; asma por polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía y hiperreactividad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades del intestino inflamatorias; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinófila; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón graso; 35 miocarditis; infarto cardiaco; síndrome de aortitis; caquexia debido a enfermedad vírica; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de la serie roja; 40 anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; enfermedad pulmonar fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma de células T cutáneas; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; 45 adiposis; fascitis eosinófila; lesiones de gingiva, enfermedad de alrededor del diente, hueso alveolar, sustancia ósea del diente; alopecia masculina o alopecia senilis; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia adrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión por isquemia-reperusión de órganos la cual se produce luego de preservación; choque de endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármaco o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; enfermedad de origen linfoide; 50 leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización vítrea; quemadura de córnea alcalina; dermatitis eritema; dermatitis bullosa; dermatitis de contacto por cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad de las arterias periféricas; carcinogénesis; tumores cancerígenos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; 55 cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardío; e insuficiencia hepática "aguda-crónica".

Las enfermedades o trastornos preferidos a ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante de células madre;

síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, soriasis, artritis soriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidas a ser tratadas y/o prevenidas con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por rechazo de órganos transplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, soriasis, artritis soriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

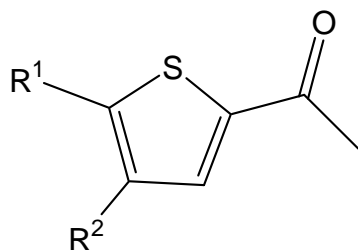
La presente invención se refiere también a compuestos para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en esta descripción que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I).

Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en esta descripción. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo formado por agentes inmunosupresores, corticosteroides, AINEs, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas de receptores de citoquina y receptores de citoquinas recombinantes.

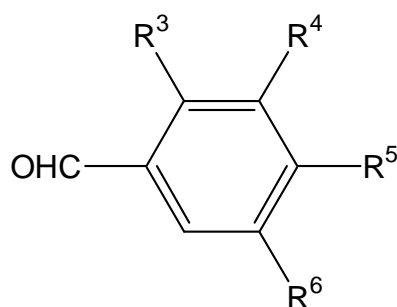
La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para utilizar en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en esta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

Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser fabricados mediante los procedimientos proporcionados más abajo, mediante los procedimientos proporcionados en los Ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes en particular que se utilizan, aunque tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

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

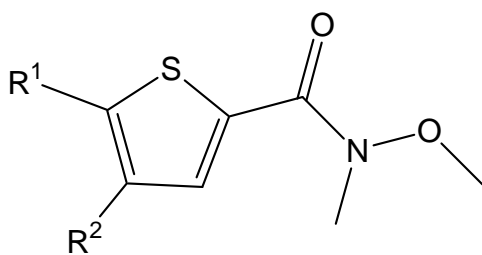


Estructura 1

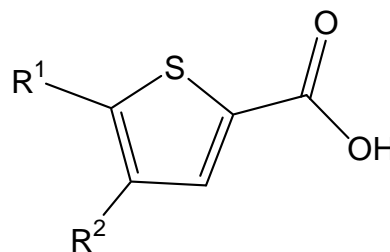


Estructura 2

En el caso en que **A** representa $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2 en presencia de una base o de un ácido. Los grupos funcionales presentes en los residuos R^3 a R^6 pueden necesitar protección temporal o incluso pueden introducirse en etapas adicionales que siguen a la reacción de condensación. Los compuestos de Fórmula (I) en la que **A** representa $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) en la que **A** representa $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , etc. en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, etc. o mezclas de los mismos.

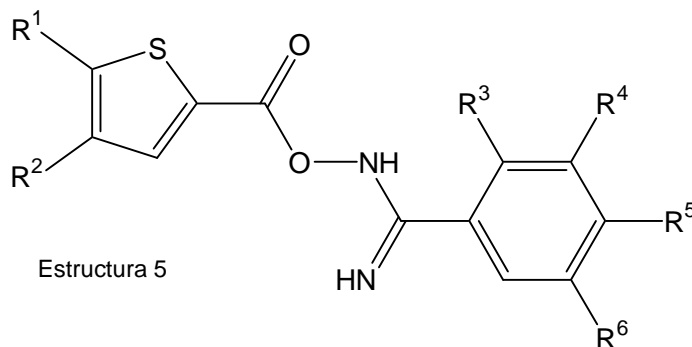


Estructura 3



Estructura 4

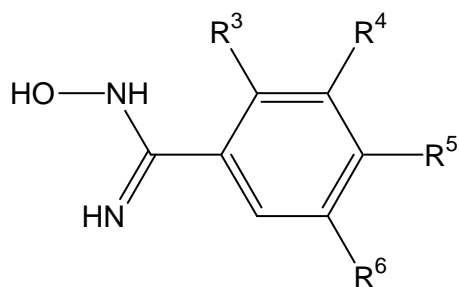
Un compuesto de Estructura 1 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 3 con un reactivo de Grignard de metilo o por tratamiento de un compuesto de Estructura 4 con 2 equivalentes de metillitio en un disolvente tal como éter dietílico, THF, etc. a temperaturas entre -20 y 50°C. El compuesto de amida W einreb de Estructura 3 se prepara por tratamiento de un compuesto de la Estructura 4 con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Metoxi N-metil amidas (Weinreb amidas) in modern organic synthesis, *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amida, *Journal fuer Praktische Chemie* (Weinheim, Alemania) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhidroxilamines in organic chemistry, *Current Organic Chemistry* 7 (2003), 967-993).



Estructura 5

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

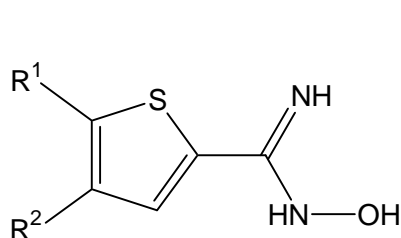
Los compuestos de Estructura 5 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Estructura 6 en un disolvente tal como DMF, THF, DCM, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, NaH, K₂CO₃, etc. (Bibliogr.: por ej. A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316-7321; y la bibliografía citada anteriormente).



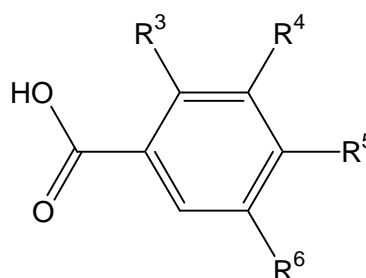
Estructura 6

Los compuestos de Fórmula (I) los cuales representan un derivado de 3-tienil-[1,2,4]oxadiazol se preparan en forma análoga (Bibliogr. : por ej. C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278) haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 7 con un compuesto de Estructura 8 y subsiguiente ciclación del compuesto intermedio éster de hidroxiamidina correspondiente.

5



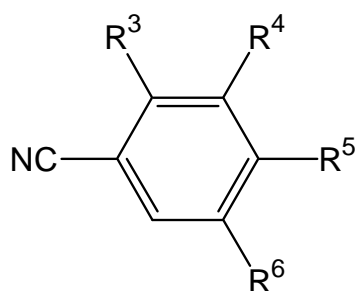
Estructura 7



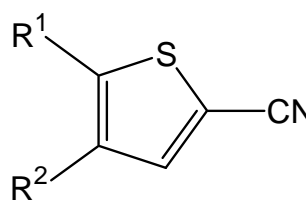
Estructura 8

Los compuestos de Estructura 6 y 7 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 9 y 10, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como metanol, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, ter-butolato de potasio, trietilamina, etc. (Bibliogr. : por ej. T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003), 3379-3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).

10



Estructura 9



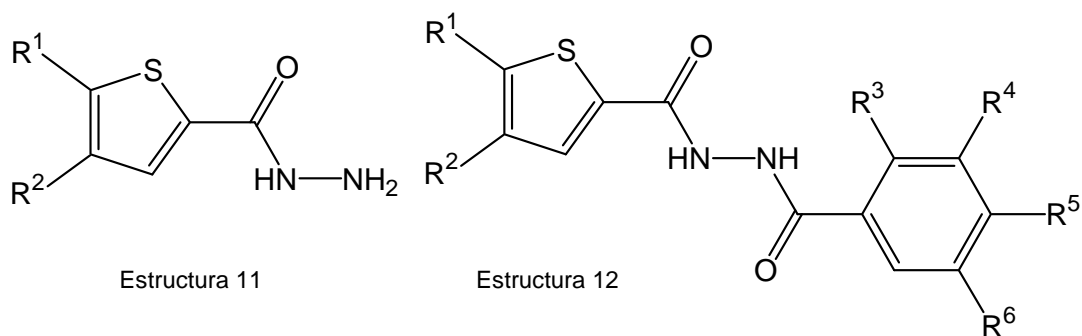
Estructura 10

Dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales presentes en los residuos R³ a R⁶ en las Estructuras 2, 5, 6, 8, y 9, estos grupos funcionales pueden requerir protección temporal. Los grupos protectores apropiados son conocidos para el experto en la técnica e incluyen, por ej. un grupo bencilo o un grupo trialkilsililo para proteger un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden ser empleados de acuerdo con metodología estándar (por ej. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición, Wiley Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los residuos deseados R³ a R⁶, en particular R⁵, también pueden introducirse en etapas posteriores que siguen al acoplamiento de los compuestos de tiofeno de Estructura 1, 4 y 7 con los derivados de fenilo de la Estructura 2, 6 y 8, respectivamente, utilizando un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 2, 6 y 8. Los compuestos de fenilo de Estructura 2, 6, 8 y 9 o sus precursores están disponibles en el mercado o son preparados de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

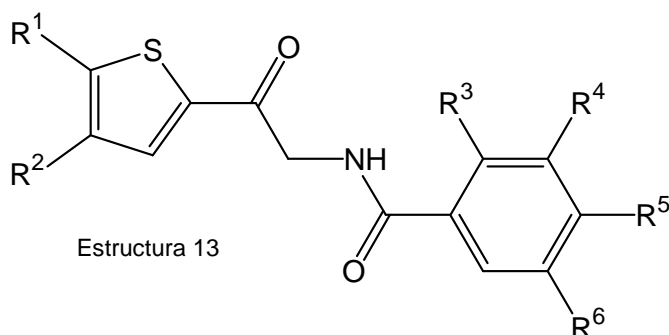
15

20

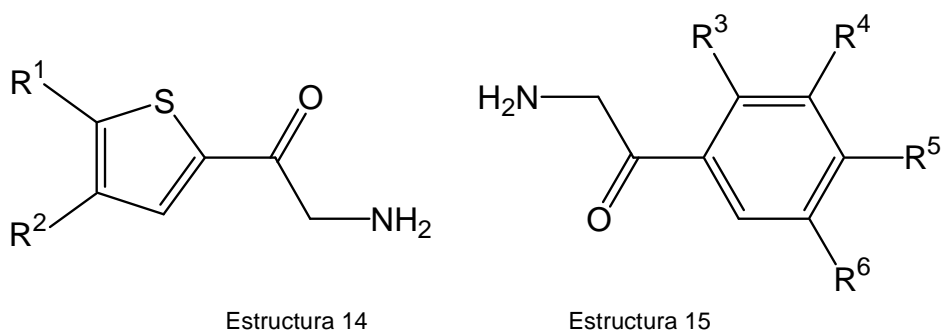
25



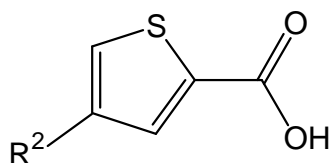
Los compuestos de Fórmula (I) los cuales representan un derivado de 2-tienil-[1,3,4]oxadiazol o un derivado de 2-tienil-[1,3,4]tiadiazol se preparan de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con hidrazina (utilizando un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de Estructura 11 el cual es luego acoplado con un compuesto de Estructura 8 para dar un compuesto de Estructura 12. Un compuesto de Estructura 12 también puede ser preparado siguiendo el orden de la reacción inversa es decir, primero acoplado un compuesto de Estructura 8 con hidrazina seguido por la reacción del compuesto intermedio hidrazida correspondiente con un compuesto de Estructura 4. La deshidratación de un compuesto de Estructura 12 para formar el derivado de 2-tienil-[1,3,4]oxadiazol deseado se efectúa mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 12 con un reactivo tal como POCl₃, CCl₄ o CBr₄ en combinación con trifenilfosfina, P₂O₅, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, o CHCl₃ a temperaturas entre 20 y 120°C en presencia o ausencia de irradiación de microondas. (Bibliogr. : por ej. M. A. García, S. Martín-Santamaría, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martínez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278). Asimismo, los derivados de 2-tienil-[1,3,4]tiadiazol se obtienen por ciclación de un compuesto de Estructura 12 con reactivo de Lawesson opcionalmente en combinación con P₂S₅ en ausencia o presencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, o acetonitrilo a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas (Bibliogr. tec.: por ej. A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7925-7929).



Los compuestos de Fórmula (I) los cuales representan un derivado de 5-tienil-oxazol o un derivado de 5-tienil-tiazol se preparan mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 13 ya sea con POCl₃, PCl₅, I₂ en combinación con trifenilfosfina y trietilamina, reactivo de Burgess, anhídrido trifluoroacético, etc. en un disolvente tal como tolueno, benceno, dioxano, o THF a temperaturas entre 20 y 120°C, o con reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con P₂S₅, en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, o acetonitrilo a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas según lo mencionado anteriormente (Bibliogr. : por ej. N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1761-1764). Los compuestos de Estructura 13 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 14 con un compuesto de Estructura 9. La aminocetona de Estructura 14 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 1 mediante procedimientos brindados en la bibliografía (por ej. J. L. LaMattina, *J. Heterocyclic Chem.* 20 (1983) 533-538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, *Eur. J. Med. Chem.* 15 (1980) 263-268). Los compuestos de Fórmula (I) los cuales representan un derivado de 2-tienil-oxazol o un derivado de 2-tienil-tiazol se preparan de manera análoga a partir de un compuesto de Estructura 15 y un compuesto de Estructura 4.

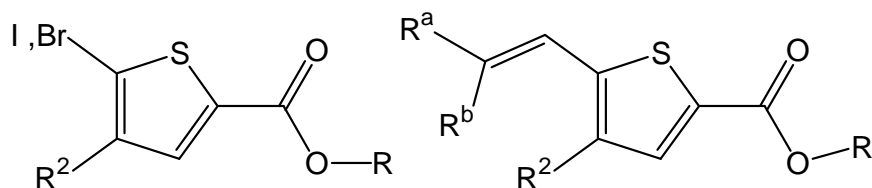


Alternativamente, los enlaces entre el tiofeno o el anillo de fenilo y el anillo heteroaromático de 5 miembros central también pueden formarse aplicando reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas con paladio.



Estructura 16

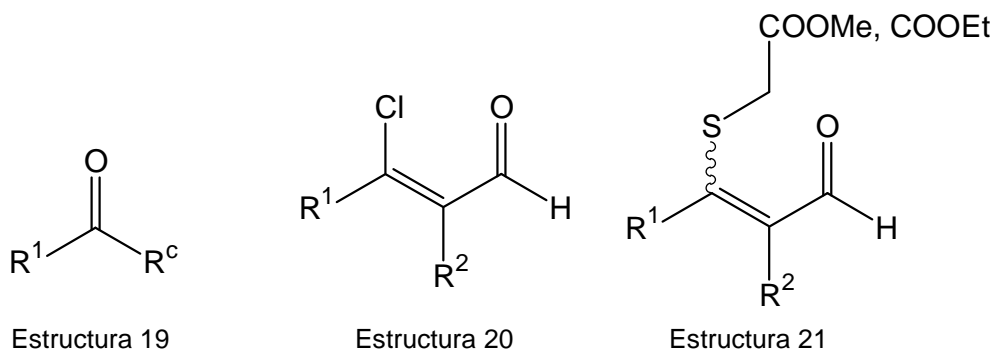
- 5 Los compuestos de Estructura 4 pueden prepararse mediante alquilación de un ácido tiofen-2-carboxílico de Estructura 16 de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (por ej. D. W. Knight, A. P. Nott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983 791-794). Los ácidos tiofen-2-carboxílicos de Estructura 16 o sus éster de metilo o etilo se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar siguiendo procedimientos de la bibliografía (por ej. S. Gronowitz, T. Klingstedt, L. Svensson, U. Hansson, *Lipids* 28 (1993) 889-897).



Estructura 17

Estructura 18

- 10 Los compuestos de Estructura 4 también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 17, donde R representa metilo, etilo, ter. butil, etc. con un 2,4,6-trialquencilcloboroxano bajo condiciones de Suzuki (Bibliogr. : por ej. F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 4968-4971) para dar un compuesto de Estructura 18, donde R representa metilo, etilo, ter.-butilo, etc. y R^a y R^b ambos representan en forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, etc., los cuales luego de la hidrogenación y posterior disociación de ésteres proporciona el compuesto deseado de Estructura 4. Los compuestos de Estructura 17 están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía.
- 15



- 20 Los compuestos de Estructura 4, donde R^2 representa metilo o etilo, también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 19, donde R^c representa etilo o n-propilo, con POCl_3 en DMF bajo

condiciones Vilsmeier para proporcionar un compuesto de Estructura 20 (Bibliogr. : por ej. G. Alvernhe, D. Greif, B. Langlois, A. Laurent, I. Le Dréan, M. Pulst, A. Selmi, M. Weissenfels, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 131 (1994) 167-172). El compuesto de Estructura 20 se trata con un éster de ácido mercaptoacético en presencia de una base tal como NaH, NaOEt, NaOMe, K terc.-butóxido, etc., en THF, dioxano, DMF, etanol, metanol, etc., o mezclas de los mismos, para formar un compuesto intermedio de Estructura 21. La ciclación bajo condiciones básicas utilizando una base no acuosa tal como NaOMe, NaOEt, KOtBu, DBU, etc., en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc., o mezclas de los mismos, preferentemente a temperaturas elevadas, seguido por saponificación con una base acuosa tal como NaOH ac., LiOH ac., KOH ac., etc., o un ácido tal como HCl ac., TFA, etc., en un disolvente tal como agua, etanol, metanol, THF, etc., o mezclas de los mismos, proporciona los compuestos de Estructura 4. El tratamiento de un compuesto de Estructura 20 con mercaptoacetoneitrilo, el cual puede ser generado *in situ* a partir de éster S-cianometilo del ácido tioacético, puede proporcionar un compuesto de Estructura 10.

Los procedimientos para efectuar la transformación de un compuesto de Estructura 4 en un compuesto de Estructura 10, o lo opuesto, son conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

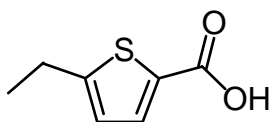
Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Todas las temperaturas son indicadas en °C. Los compuestos se caracterizan por RMN H1 (300 MHz) o RMN C13 (75 MHz) (Varian Oxford; las desviaciones químicas se brindan en ppm con relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = quintuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se brindan en Hz); mediante LC-MS (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 "Binary Pump" y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrilo en agua, 1 min, con 0,04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 mL/min), t_R se brinda en min; mediante TLC (placas de TLC de Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) o por MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% metanol en agua hasta 100% de metanol).

Abreviaturas (según se utilizan en este documento):

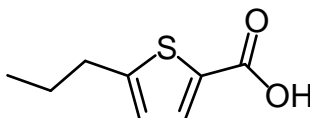
ac.	acuoso
BSA	seroalbúmina bovina
Bu	butilo
30 CC	cromatografía en columna
CDI	carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
35 DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
40 EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
Et	etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
45 HOBt	1-hidroxibenzotriazol

	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	KOtBu	ter-butóxido de potasio
	LC-MS	cromatografía líquida – espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
5	Bibliogr. .	Bibliografía
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión mediana
	NaOAc	acetato de sodio
10	NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
	org.	orgánico
	Ph	fenilo
	prep.	preparativa
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
15	t.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	S1P	1-fosfato de esfingosina
	TBME	ter.-butil metil éter
	TBTU	tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
20	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	t _R	tiempo de retención

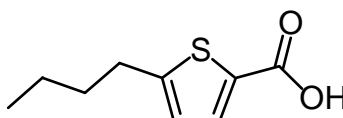
ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico

25 Una solución de ácido tiofencarboxílico (4,00 g, 30,9 mmol) en THF (24 mL) se agrega por goteo por medio de una jeringa a una solución agitada de LDA (32,5 mL, 2 M en tolueno) en THF (40 mL) enfriada hasta -78°C. La temperatura de la reacción se mantiene a -78°C durante 10 min antes de agregar el yodoetano (4,87 g, 30,9 mmol). La mezcla se agita a -78°C durante 1 h y luego se deja calentar hasta llegar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apaga mediante la adición de agua. La mezcla se acidifica y se extrae tres veces con éter dietílico. Los extractos org. se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice en fase inversa para dar el compuesto del título (1,10 g) en forma de un sólido amarronado; LC-MS: t_R = 0,80 min, RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,90 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H).

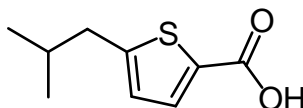
35

ácido 5-n-propil-tiofen-2-carboxílico

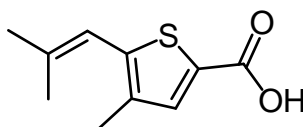
El compuesto del título se prepara de forma similar al ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico comenzando a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 1-yodopropano; LC-MS: $t_R = 0,87$ min, RMN H1 (CDCl₃): δ 0,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,74 (hex, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H)

ácido 5-n-butil-tiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara de manera similar al ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico comenzando a partir del ácido 2-tiofencarboxílico y 1-yodobutano; LC-MS: $t_R = 0,92$ min.

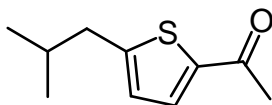
10 ácido 5-isobutil-tiofen-2-carboxílico

A una solución del ácido 2-tiofen-carboxílico (4,16 g, 32,1 mmol) en THF (200 mL) se agrega lentamente ter. butillitio (49 mL, solución 1,7 M en pentano, 83,6 mmol) a -78°C . La mezcla se agita a -78°C durante 30 min antes de agregar cuidadosamente el bromuro de isobutilo (22,7 g, 160,7 mmol). La mezcla se agita a -78°C durante 5 h, luego a t.a. durante 16 h. La reacción se apaga mediante la adición de agua (400 mL). La mezcla se acidifica y se extrae con EA. El extracto org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice en fase inversa para dar el compuesto del título (1,67 g) como un aceite amarillado; LC-MS: $t_R = 0,91$ min, RMN H1 (CDCl₃): δ 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 1,94 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H).

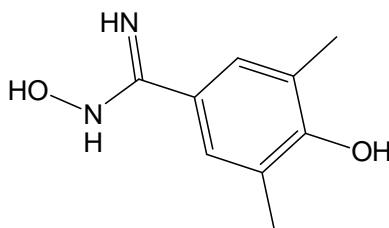
ácido 5-(2-metil-propenil)-4-metil-tiofen-2-carboxílico

a) A una solución de 5-bromo-4-metil-tiofen-2-carboxilato de metilo (3,65 g, 15,53 mmol) en DME (30 mL), se agrega 2,4,6-tris-(2-metil-propenil)-ciclotriboroxano ((5,04 g, 15,53 mmol) F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002), 4968-4971) seguido por K₂CO₃ ac. 2 M (12 mL). La solución se desgasifica y se coloca bajo argón antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (366 mg, 0,317 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 10 h antes de enfriarse hasta t.a., se diluye con éter dietílico (50 mL) y se lava con solución de NaHCO₃ ac. sat. (2x30 mL). El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para obtener éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-tiofen-2-carboxílico (4,08 g) en forma de un aceite amarillo; LC-MS: $t_R = 1,04$ min, $[M+1]^+ = 211,04$.

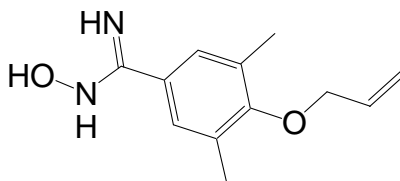
b) Una solución de éster metílico del ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-tiofen-2-carboxílico (4,08 g, 19,4 mmol) en metanol (33 mL) se trata con solución de LiOH ac. 2 N (10 mL). La mezcla se agita a t.a. durante 2 h, luego a 45°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico. Se separa la capa orgánica y se extrae con agua. La fase ac. combinada se acidifica con HCl ac. 1M, y se extrae dos veces con éter dietílico. Los segundos extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran para obtener el ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-tiofen-2-carboxílico (3,05 g) en forma de un sólido blancuzco; LC-MS: $t_R = 0,92$ min, $[M+1]^+ = 196,98$.

1-(5-Isobutil-tiofen-2-il)-etanona

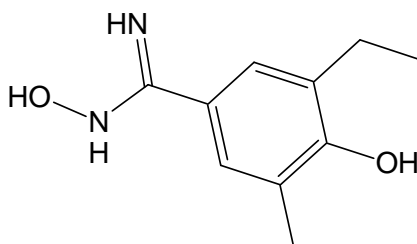
- 5 A una solución del ácido 5-isobutil-tiofen-2-carboxílico (550 mg, 2,99 mmol) en éter dietílico (20 mL), se agrega lentamente a t.a. una solución de metil litio (3,75 mL, 1,6 M en éter dietílico). La mezcla de la reacción se agita a t.a. durante 1 h antes de lavarla cuidadosamente dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora para proporcionar el compuesto del título (336 mg) en forma de un aceite levemente amarillo, LC-MS: t_R = 0,91 min, [M+1]⁺ = 183,07.

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

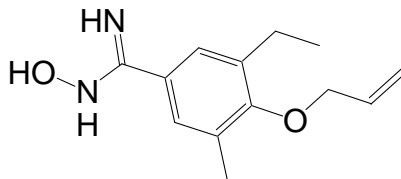
- 10 El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía técnica (por ej. E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); RMN H1 (CD₃OD): δ 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

4-Aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina

- 15 El compuesto del título se prepara mediante alilación del 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el mercado con bromuro de alilo en presencia de NaOH en isopropanol a t.a.. Luego, el nitrilo se transforma en la hidroxiamidina de acuerdo con procedimientos de la bibliografía técnica (por ej. E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); RMN H1 (CD₃OD): δ 7,27 (s, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,31 (dt, J = 5,6, 1,5 Hz, 2 H), 2,29 (s, 6 H).

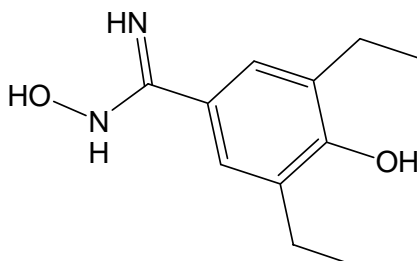
20 3-Etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina

- 25 El compuesto del título se prepara a partir de 2-etil-6-metil-fenol disponible en el mercado siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); LC-MS: t_R = 0,55 min; RMN H1 (D₆-DMSO): δ 9,25 (s br, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

4-Aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina

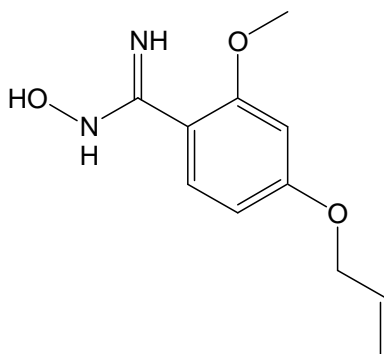
El compuesto del título se prepara por alilación de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído el cual se prepara a partir de

- 5 Luego, el aldehído se transforma en la hidroxiamidina correspondiente de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (véase 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); LC-MS: $t_R = 0,72$ min, $[M+1]^+ = 235,09$; RMN H1 (CD₃OD): δ 7,31 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 5,43 (dd, J = 17,0, 1,5 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 10,3, 1,2 Hz, 1 H), 4,81 (s br, 3H), 4,31 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 4 H).

3,5-Dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina

10

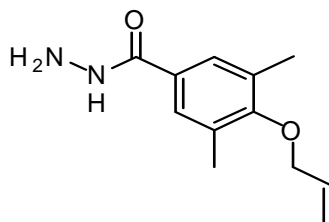
El compuesto del título se prepara a partir de 2,6-dietilanilina disponible en el mercado siguiendo procedimientos de la bibliografía (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, J. Org. Chem. 22 (1957) 639-642; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina).

4-Aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina

15

El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído disponible en el mercado siguiendo procedimientos de la bibliografía (referencias citadas para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+1]^+ = 223,24$; RMN H1 (D₆-DMSO): δ 9,33 (s br, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

20

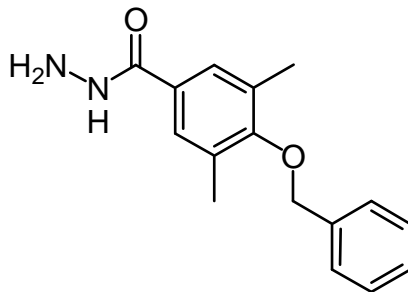
Hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico

a) Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetil-fenol (20,1 g, 100 mmol) y cloruro de alilo (32,7 g, 428 mmol) en NaOH ac. 3 N (100 mL) e isopropanol (250 mL) se agita a 60°C durante 15 h antes de diluirse con NaOH ac. 1 N (100 mL). La mezcla se extrae con éter dietílico (300 mL, 150 mL) y los extractos org. combinados se lavan con NaOH ac. 1 N (2x100 mL), NaH₂PO₄ ac. 1 M (50 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para proporcionar 2-aliloxi-5-bromo-1,3-dimetil-benceno (23,6 g) en forma de un aceite amarillo, LC-MS: t_R = 1,08 min, [M+1]⁺ = 241,20.

b) A una solución de 2-aliloxi-5-bromo-1,3-dimetil-benceno (23,6 g, 98,0 mmol) en THF (150 mL) se agrega a -75°C una solución de n-BuLi (90 mL, 1,5 M en éter dietílico). La temperatura permanece a -75°C. La mezcla se agita durante 30 min y luego se transfiere por medio de cánula de doble punta en una solución enfriada (0°C) de carbonato de dimetilo (21,4 g, 238 mmol) en THF (90 mL). La mezcla se agita durante 2 h a 0°C, luego se calienta hasta t.a. durante 15 h. El disolvente de la mezcla se evapora y se re-evapora a partir de etanol (200 mL) para eliminar la mayor parte del producto secundario acetato de butilo. La mezcla se absorbe en LiOH ac. 2 N (150 mL) y EtOH (200 mL) y se agita a t.a. durante 2 h, luego a 60°C durante 1 h. El etanol se evapora y la mezcla remanente se diluye con NaOH 0,5 N ac. y se extrae con éter dietílico (200 mL). El extracto org. se lava con NaOH ac. 1 M (5 x 50 mL) y los lavados ac. combinados se extraen nuevamente con éter (100 mL). La fase ac. se acidifica con HCl 25% ac. y se extrae con DCM (5 x 50 mL). Los extractos org. combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se evaporan y se secan in vacuo a 60°C durante 15 h para proporcionar el ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (8,0) en forma de un sólido marrón amarillento. LC-MS: t_R = 0,90 min.

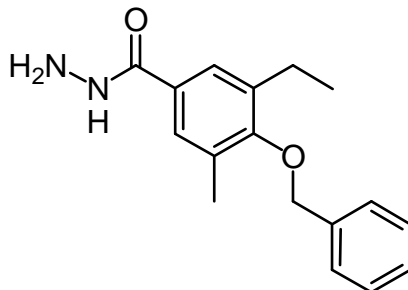
c) A una solución del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (5,26 g, 25,5 mmol) en CHCl₃ (75 mL), se agrega cloruro de tionilo (7,5 mL, 103 mmol) a t.a.. La mezcla se somete a reflujo durante 2 h antes de la evaporación del disolvente para proporcionar cloruro del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico en bruto como un aceite amarronado. A una solución del cloruro ácido en DCM (50 mL), se agrega hidrazina (75 mL de una solución 1 M en THF) en DCM (250 mL) a 0°C. La mezcla se agita a t.a. durante 15 h antes de diluirse con éter dietílico y se extrae con HCl ac. 1 N (75 mL, luego 5x50 mL). Los extractos ac. combinados se basifican mediante la adición de solución de KOH ac. al 33% y se extrae con DCM (5x50 mL). Los extractos de DCM combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y evaporan para proporcionar la hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (5,39 g) en forma de un sólido blanco; LC-MS: t_R = 0,71 min; [M+1]⁺ = 221,20; RMN H1 (D₆-DMSO): δ 2,22 (s, 6 H), 4,28-4,37 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 5,19-5,28 (m, 1 H), 5,36-5,47 (m, 1 H), 6,00-6,15 (m, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 9,55 (s, 1 H).

Hidrazida del ácido 4-Benciloxi-3,5-dimetil-benzoico



Se prepara la hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico de manera similar a la hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico comenzando a partir del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico; LC-MS: t_R = 0,81 min; [M+1]⁺ = 271,41.

Hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico



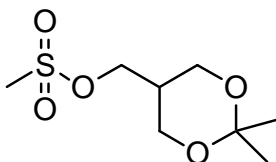
a) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (34,9 g, 0,213 mol, preparada a partir de 2-etil-6-metil-fenol de acuerdo con la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida) en acetonitrilo (350 mL), se agrega K₂CO₃ (58,7 g, 0,425 mol) y bromuro de bencilo (36,4 g, 0,213 mol). La mezcla se agita a 60°C

durante 2 h antes de enfriarla hasta t.a., se diluye con agua y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se concentran para proporcionar el 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído en bruto (45 g) en forma de un aceite color naranja. RMN H1 (CDCl₃): δ 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,31-7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

b) A una mezcla de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (132 g, 0,519 mol) y 2-metil-2-butenol (364 g, 5,19 mol) en ter.-butanol (1500 mL), se agrega una solución de NaH₂PO₄ dihidratado (249 g, 2,08 mol) en agua (1500 mL). A esta mezcla, se agrega en porciones NaClO₂ (187,8 g, 2,08 mol). La temperatura de la mezcla de la reacción se mantiene por debajo de 30°C, y se observa la evolución de gas. Luego de completarse la adición, se agita bien la mezcla bifásica de color naranja durante 3 h antes de su dilución con TBME (1500 mL). La capa orgánica se separa y se lava con solución de NaHS ac. al 20% (1500 mL) y agua (500 mL). Luego, la fase orgánica se extrae tres veces con NaOH ac. 0,5 N (1000 mL), la fase acuosa se acidifica con HCl ac. al 25% (500 mL) y se extrae dos veces con TBME (1000 mL). Estos extractos orgánicos se combinan y evaporan hasta sequedad para proporcionar el ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; RMN H1 (D₆-DMSO): δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,34-7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2 H), 12,70 (s, 1 H).

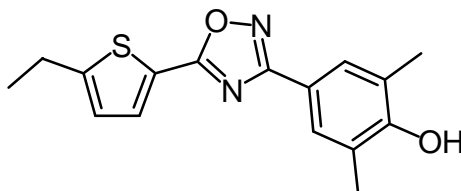
c) el ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico se convierte en la hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico siguiendo la etapa c) de la preparación de la hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico; LC-MS: t_R = 0,82 min, [M+1]⁺ = 285,44.

2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetiléster del ácido metansulfónico



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

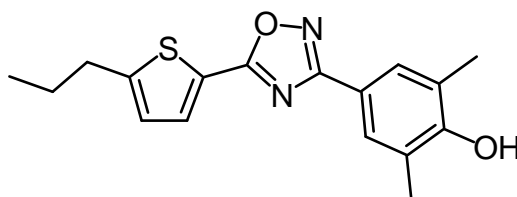
Ejemplo 1



a) A una solución del ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico (502 mg, 3,21 mmol) y DIPEA (1,04 g, 8,03 mmol) en DCM (16 mL), se agrega TBTU (1,13 g, 3,53 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h antes de apagar se la reacción con agua (2 mL). El DCM se evapora y el residuo remanente se diluye con EA, se lava con solución de NaHCO₃ ac. sat. y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cristalización a partir de acetonitrilo para proporcionar el ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) éster (600 mg) en forma de un sólido blanco; LC-MS: t_R = 0,94 min, [M+1]⁺ = 319,02.

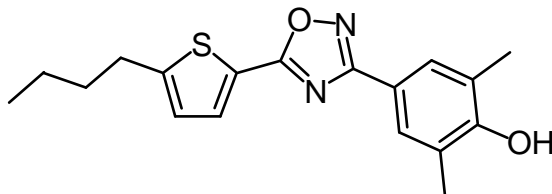
b) Una solución del ácido 5-etil-tiofen-2-carboxílico (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) éster (600 mg, 1,88 mmol) en dioxano (40 mL) se agita a 100°C durante 18 h. El disolvente se evapora y el residuo se separa por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 4:1 para proporcionar 4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (525 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; LC-MS: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 301,11.

Ejemplo 2



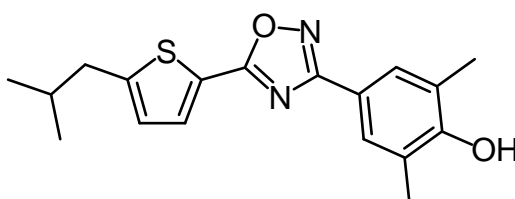
Se prepara el 2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol de manera similar al Ejemplo 1; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 315,35$.

Ejemplo 3



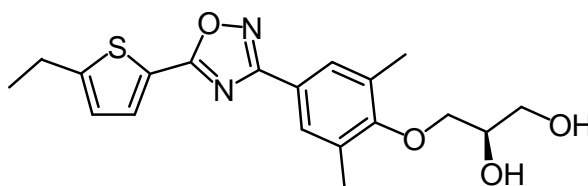
- 5 Se prepara el 4-[5-(5-butyl-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol de manera similar al Ejemplo 1; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 329,15$.

Ejemplo 4



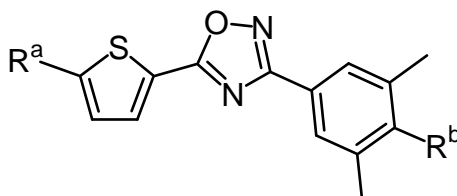
- 10 Se prepara el 4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol de manera similar al Ejemplo 1; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 329,09$.

Ejemplo 5

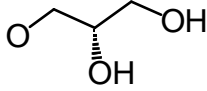
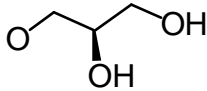
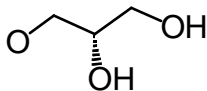
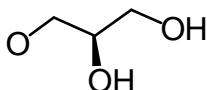
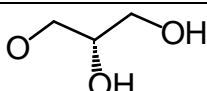
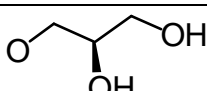
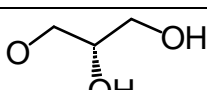


- 15 A una solución de 4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (79 mg, 0,263 mmol) en isopropanol (3 mL) y NaOH ac. 3 N (0,6 mL), se agrega (R)-3-cloro-propan-1,2-diol (148 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 2 h, luego a 65°C durante 16 h antes de la adición de otra porción de (R)-3-cloro-propan-1,2-diol (119 mg, 1,05 mmol). Se continúa la agitación a 65°C durante 24 h. La mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. El extracto org. se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en placas de TLC prep. con DCM que contenía 4% de NH_3 7 N en metanol para proporcionar (2R)-3-(4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxy)-propan-1,2-diol en forma de un sólido blancuzco; LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+1]^+ = 375,13$; RMN H1 ($CDCl_3$): δ 7,83 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 11,5, 4,3$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 11,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,97 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 1,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).
- 20

Ejemplos 6 a 12

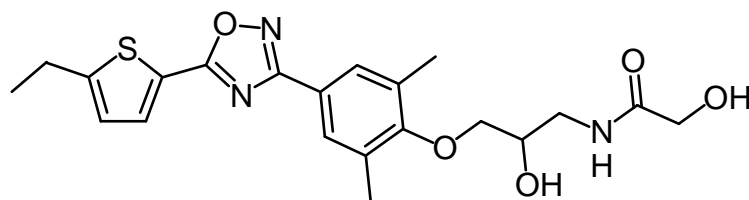


- 25 Los siguientes Ejemplos se preparan de manera similar al Ejemplo 5 comenzando a partir de los Ejemplos indicados utilizando (R)- o (S)-3-cloro-propan-1,2-diol:

Ejemplo	comenzando a partir del Ejemplo	R ^a	R ^b	LC-MS (min)	t _R [M+H] ⁺
6	1	etilo		0,99	375,01
7	2	n-propilo		1,03	389,20
8	2	n-propilo		1,00	389,38
9	3	n-butilo		1,04	403,40
10	3	n-butilo		1,06	403,11
11	4	isobutilo		1,03	403,40
12	4	isobutilo		1,06	403,05

Ejemplo 12

RMN H1 (CDCl₃): δ 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,96 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 6 H), 2,76 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,76-3,94 (m, 4 H), 4,09-4,18 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 2 H).

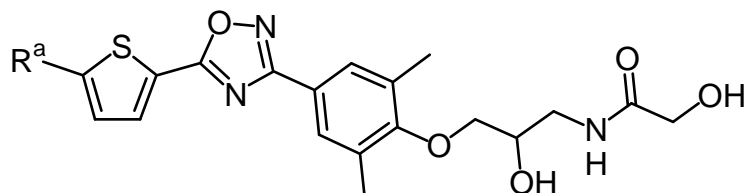
5 **Ejemplo 13**

10 a) Una mezcla de 4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (367 mg, 1,22 mmol) y epiclorohidrina (565 mg, 6,10 mmol) en isopropanol (20 mL) y NaOH ac. 3 N (6 mL) se agita a 40°C durante 15 h. La mezcla se diluye con éter dietílico, se lava con NaHCO₃ ac. sat. y agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 9:1 para proporcionar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (123 mg) en forma de un aceite amarillo pálido; LC-MS: t_R = 1,15 min, [M+1]⁺ = 357,11.

15 b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (123 mg, 0,345 mmol) en NH₃ 7 N en metanol (10 mL) se agita a 45°C durante 16 h. El disolvente se evapora y el residuo se separa mediante cromatografía en placas de TLC prep. con DCM que contenía 6% de NH₃ 7 N en metanol para proporcionar 1-amino-3-(4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-2-ol (35 mg) en forma de un sólido blanco; LC-MS: t_R = 0,84 min, [M+1]⁺ = 374,14.

- 5 c) A una solución fría (0°C) de 1-amino-3-{4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (32 mg, 86 µmol) en DCM (1 mL), se agrega DIPEA (45 mg, 345 µmol), ácido glicólico (13 mg, 172 µmol) y finalmente TBTU (33 mg, 101 µmol). La mezcla se agita a t.a. durante 1 h antes de su dilución con EA y se lava con agua. La fase ac. se extrae nuevamente con EA. Los extractos org. combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante cristalización a partir de acetonitrilo para proporcionar N-(3-{4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (7 mg) en forma de un sólido blanco; LC-MS: t_R = 0,95 min, [M+1]⁺ = 432,16.

Ejemplos 14 a 16



- 10 Se preparan los siguientes Ejemplos de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo indicado:

Ejemplo	comenzando a partir del Ejemplo	R ^a	LC-MS (min)	t _R [M+H] ⁺
14	2	n-propilo	0,99	446,14
15	3	n-butilo	1,02	460,26
16	4	isobutilo	1,01	460,18

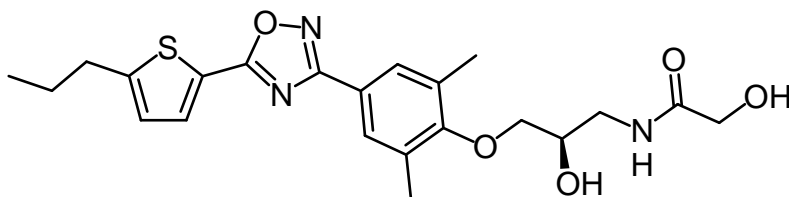
Ejemplo 15

- 15 RMN H1 (D₆-DMSO): δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,33-1,44 (m, 2 H), 1,63-1,72 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 3,37-3,48 (m, 1 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 3,84 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,91-3,99 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,90 (d, J = 3,5 Hz, 1 H).

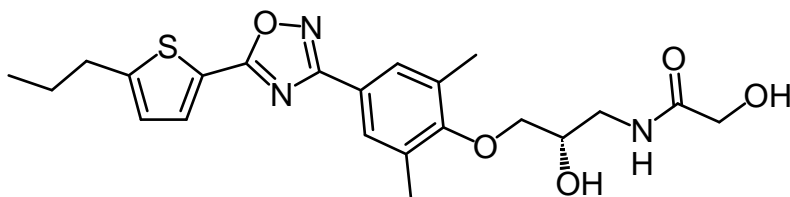
Ejemplo 16

- 20 RMN H1 (D₆-DMSO): δ 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 5 H), 1,83-2,00 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 2,78 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,14-3,27 (m, 2 H), 3,36-3,48 (m, 2 H), 3,65-3,78 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,87-3,99 (m, 1 H), 5,26 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,52 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,66 (m, 3 H), 7,89 (d, J = 3,5 Hz, 1 H).

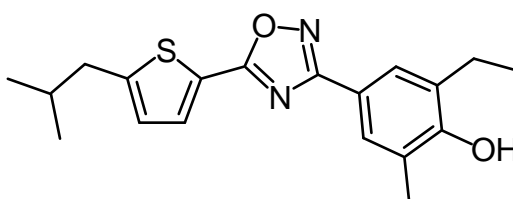
Ejemplo 17



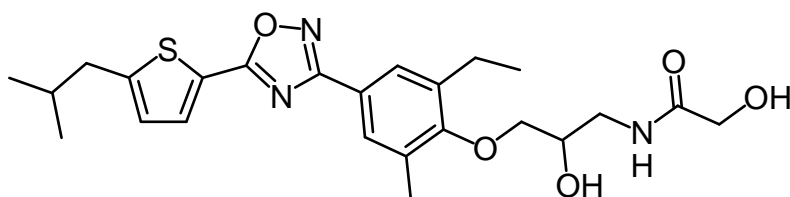
- 25 Se prepara (2R)-N-(3-{2,6-Dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo 2 y utilizando (R)-2-clorometil-oxirano como el agente alquilante; LC-MS: t_R = 0,98 min, [M+1]⁺ = 446,20.

Ejemplo 18

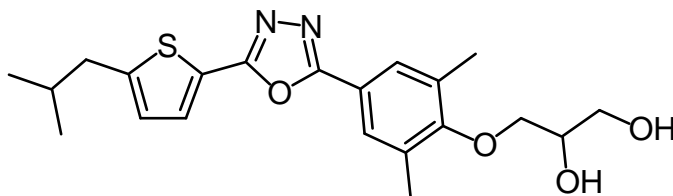
- Se prepara (2S)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo 2 y utilizando (S)-2-clorometil-oxirano como el agente alquilante; LC-MS: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 446,19$, RMN H1 ($CDCl_3$): δ 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,72-1,84 (m, 2 H), 2,36 (s, 6 H), 2,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,19 (s br, 1H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 3,60 (s br, 1 H), 3,73-3,92 (m, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 6,90 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,80 (s, 2 H)

Ejemplo 19

- 2-Etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol se prepara de manera similar al Ejemplo 1 utilizando 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamida; LC-MS: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+ = 343,02$.

Ejemplo 20

- N-(3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo 19; LC-MS: $t_R = 1,01$ min; RMN H1 ($CDCl_3$): δ 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,90-2,05 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,57 (s br, 1H), 2,67-2,80 (m, 4 H), 3,23 (s br, 1H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 3,72-3,92 (m, 3 H), 4,14-4,22 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,97 (t br, 1 H), 7,78 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 21

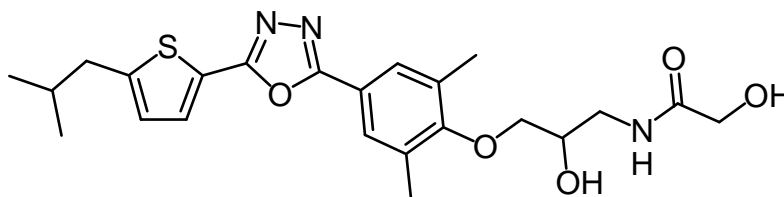
- a) A una solución del ácido 5-isobutil-tiofen-2-carboxílico (830 mg, 4,51 mmol) y DIPEA (680 mg, 5,27 mmol) en DCM (20 mL) se agrega TBTU (1,59 g, 4,96 mmol) a t.a.. La mezcla se agita a t.a. durante 45 min antes de agregarse hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (993 mg, 4,50 mmol). Se continúa agitando durante 2 h. La mezcla se diluye con éter (200 mL) y se lava con HCl ac. 1 M (3 x 50 mL), NaOH 1M ac. (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL). El extracto org. se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para proporcionar la N'-(5-isobutil-tiofen-2-carbonil)-hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (1,40 g) en forma de un aceite amarillo que se solidifica lentamente; LC-MS: $t_R = 1,02$ min, $[M+1]^+ = 387,10$.

b) Una solución de N'-(5-isobutil-tiofen-2-carbonil)-hidrazida del ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (1,40 g, 3,62 mmol) y reactivo Burgess (1,12 g, 4,71 mmol) en THF (15 mL) se agita a $110^\circ C$ durante 3 min bajo irradiación de

microondas. La mezcla se diluye con éter dietílico, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano: EA 9:1 para proporcionar 2-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,02 g) en forma de un aceite incoloro; LC-MS: $t_R = 1,21$ min, $[\text{M}+1]^+ = 369,15$.

- 5 c) A una solución de 2-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,02 g, 2,77 mmol) en acetona (24 mL) y agua (2,4 mL), se agrega a temperatura ambiente NMO (1,85 g, 13,7 mmol) y OsO_4 (128 mg, 13 μmol , como una solución al 2,5% en butanol). La mezcla se agita a t.a. durante 16 h antes de su dilución con agua (50 mL) y se extrae con EA (2x 100 mL). Los extractos org. combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con EA para proporcionar 3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol (680 mg) en forma de un aceite incoloro; LC-MS: $t_R = 0,99$ min, $[\text{M}+1]^+ = 403,14$.
- 10

Ejemplo 22

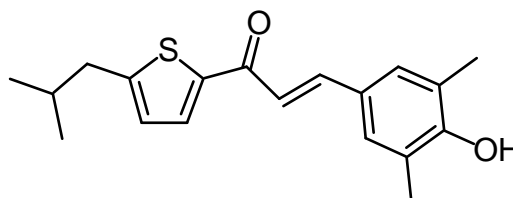


- 15 a) A una solución de 3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1,2-diol (627 mg, 1,56 mmol) y DIPEA (311 mg, 2,41 mmol) en DCM (10 mL), se agrega cloruro de metansulfonilo (207 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agita a t.a. antes de agregar otra porción de DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) y cloruro de metansulfonilo (36 mg, 0,31 mmol). Se continúa la agitación durante 1 h antes de que se apague la reacción mediante la adición de agua. La mezcla se extrae con DCM. El extracto org. se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora. El producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para proporcionar 2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico (220 mg) en forma de un aceite incoloro; LC-MS: $t_R = 1,08$ min, $[\text{M}+1]^+ = 481,09$.
- 20

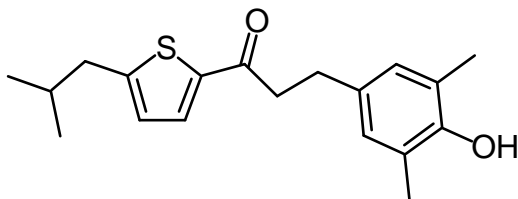
- 25 b) Una solución de 2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico (220 mg, 0,458 mmol) en THF (10 mL) y NH_3 7 N en metanol (10 mL) se agita a 65°C durante 15 h. El disolvente se evapora y el residuo se separa mediante cromatografía en placas de TLC prep. con DCM que contenía 6% de NH_3 7 N en metanol para proporcionar 1-amino-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (110 mg) en forma de un aceite amarillo; LC-MS: $t_R = 0,83$ min, $[\text{M}+1]^+ = 402,48$.

- 30 c) A una solución de 1-amino-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (109 mg, 271 μmol) en DCM (10 mL), se agrega DIPEA (140 mg, 1,086 mmol) y ácido glicólico (41 mg, 543 μmol) seguido por TBTU (102 mg, 319 μmol) a 0°C . La mezcla se agita a t.a. durante 1 h antes de su dilución con EA y se lava con agua. La fase acuosa se separa y se extrae una vez más con EA. Los extractos org. combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y evaporan. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en placas de TLC prep. con DCM que contenía 4% de NH_3 7 N en metanol para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida (31 mg) en forma de un sólido blanco; LC-MS: $t_R = 0,94$ min, $[\text{M}+1]^+ = 460,51$.
- 35

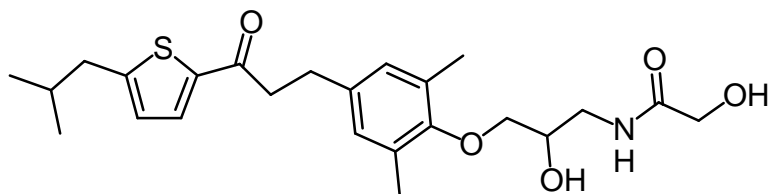
Ejemplo 23



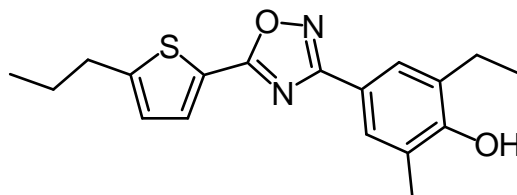
- 40 A una solución de 1-(5-isobutil-tiofen-2-il)-etanona (336 mg, 1,84 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído (277 mg, 1,84 mmol) en etanol (6 mL), se agrega HCl 5 N en isopropanol (2,5 mL). La solución oscura se agita a t.a. durante 6 h antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo se disuelve en EA (80 mL) y se lava con solución ac. sat. de NaHCO_3 (25 mL) y salmuera. Los lavados se extraen nuevamente con EA. Los extractos org. combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y evaporan para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(5-isobutil-tiofen-2-il)-propanona (682 mg) en forma de un polvo amarillo; LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[\text{M}+1]^+ = 315,15$.

Ejemplo 24

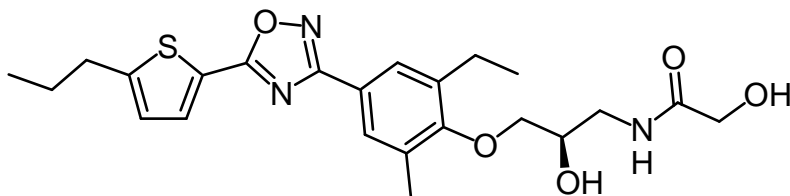
- 5 A una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(5-isobutil-tiofen-2-il)-propanona (660 mg) en THF (10 mL) y etanol (5 mL), se le agrega Pd/C (150 mg, 10% Pd) y la suspensión se agita a t.a. bajo 500 kPa (5 bar) de H₂ durante 23 h. Se agrega otra porción de Pd/C (150 mg) y se sigue agitando a t.a. bajo 500 kPa (5 bar) de H₂ durante 8 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(5-isobutil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (554 mg) en forma de un aceite color naranja; LC-MS: t_R = 1,10 min, [M+1]⁺ = 317,04.

Ejemplo 25

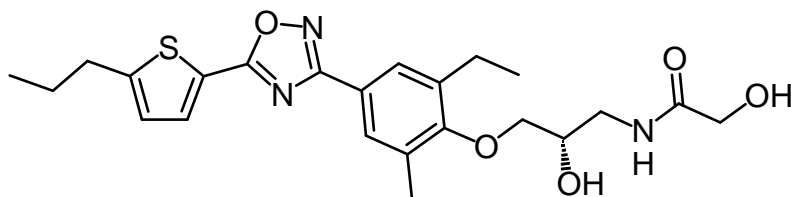
- 10 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(5-isobutil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida se prepara a partir del Ejemplo 24 de manera similar al Ejemplo 13; LC-MS: t_R = 0,97 min, [M+1]⁺ = 448,21.

Ejemplo 26

- 15 2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol se prepara de manera similar al Ejemplo 1 comenzando a partir de ácido 5-propil-tiofen-2-carboxílico y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; LC-MS: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 329,14.

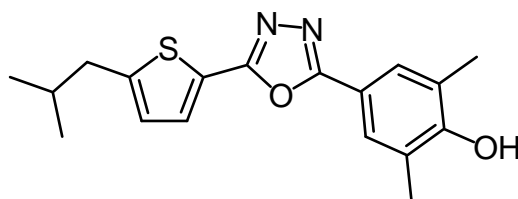
Ejemplo 27

- 20 (2R)-N-(3-(2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo 26; LC-MS: t_R = 0,95 min, [M+1]⁺ = 460,15.

Ejemplo 28

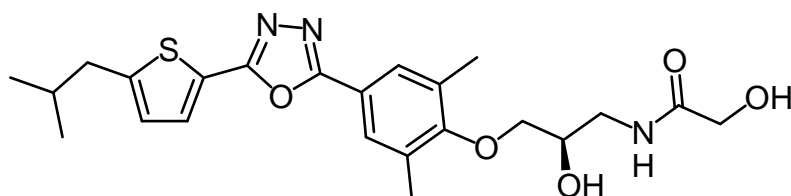
(2S)-N-(3-(2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiufen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 comenzando a partir del Ejemplo 26; LC-MS: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 460,13$.

5

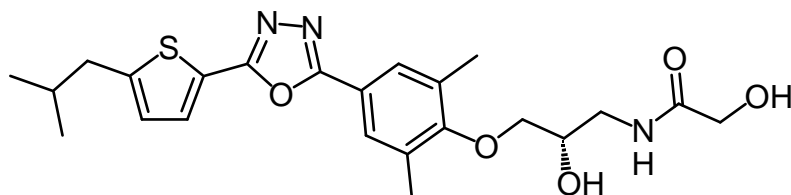
Ejemplo 29

2-(4-Benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol se prepara de manera similar al Ejemplo 21 etapa a) y b) mediante acoplamiento y ciclado del ácido 5-isobutil-tiufen-2-carboxílico con hidrazida del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico, LC-MS: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ = 437,17$. A una solución de este compuesto (2,83 g, 6,75 mmol) en etanol (50 mL) y THF (50 mL) se agrega Pd/C (10% Pd, 400 mg) y la suspensión se agita a t.a. durante 48 h bajo 500 kPa (5 bar) de H_2 . La mezcla se filtra, el filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con heptano: EA 8:25 para proporcionar 4-[5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol (943 mg) en forma de un polvo blanco; LC-MS: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 329,36$.

10

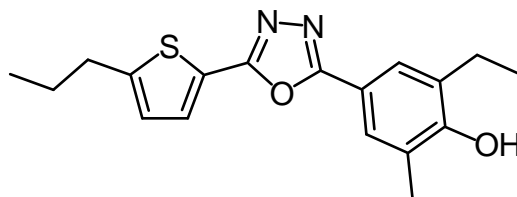
Ejemplo 30

Comenzando a partir de 4-[5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol, se prepara 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida de manera similar al Ejemplo 13; LC-MS: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 460,18$.

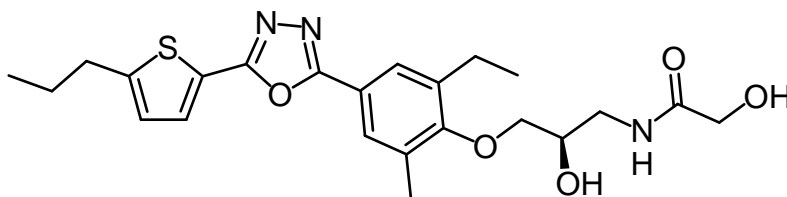
Ejemplo 31

Comenzando a partir de 4-[5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol, se prepara 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiufen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida de manera similar al Ejemplo 13; LC-MS: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 460,18$, RMN H^1 δ 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 1,90-2,01 (m, 1 H), 2,31 (s, 6 H), 2,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,46-3,54 (m, 1 H), 3,73-3,91 (m, 3 H), 4,15-4,23 (m, 3 H), 4,26 (s br, 1 H), 4,45 (s br, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,42 (t br, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 2 H).

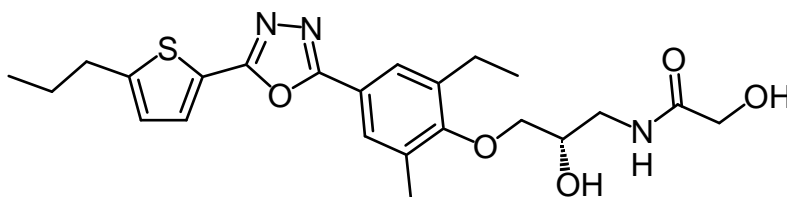
25

Ejemplo 32

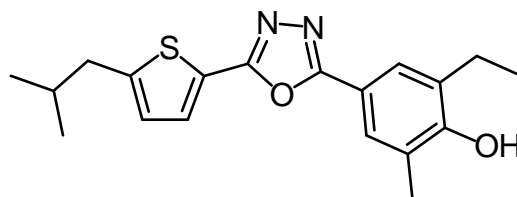
5 2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenol se prepara de manera similar al Ejemplo 29 comenzando a partir de hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico y ácido 5-propil-tiofen-2-carboxílico; LC-MS: $t_R = 0,99$ min, $[M+1]^+ = 329,13$.

Ejemplo 33

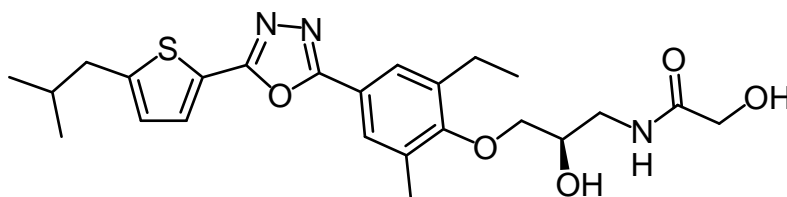
N-((2R)-3-(2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 a partir del Ejemplo 32; LC-MS: $t_R = 0,85$ min, $[M+1]^+ = 460,08$.

10 **Ejemplo 34**

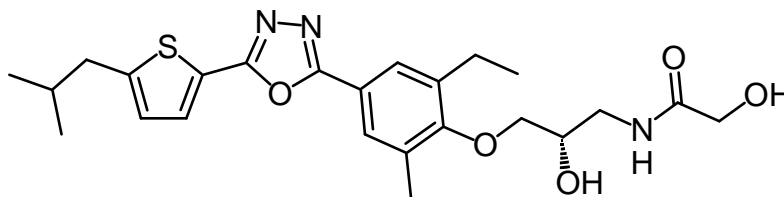
N-((2S)-3-(2-Etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 a partir del Ejemplo 32; LC-MS: $t_R = 0,85$ min, $[M+1]^+ = 460,08$.

Ejemplo 35

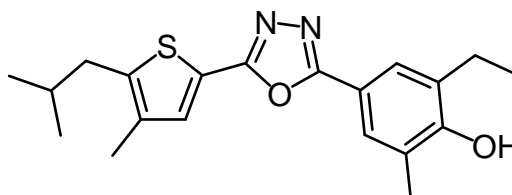
15 2-Etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol se prepara de manera similar al Ejemplo 29 a partir de ácido 5-isobutil-tiofen-2-carboxílico y la hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; LC-MS: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 343,22$.

Ejemplo 36

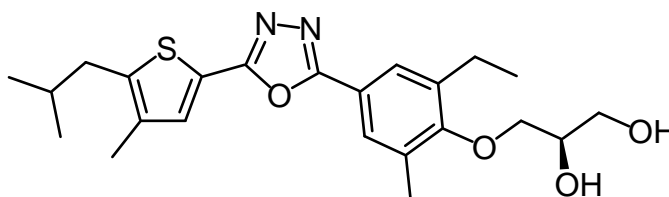
20 N-((2R)-3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 a partir del Ejemplo 35; LC-MS: $t_R = 0,91$ min, $[M+1]^+ = 474,18$.

Ejemplo 37

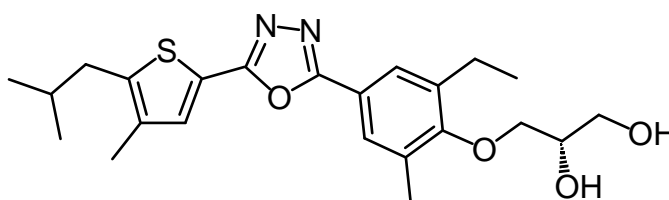
N-((2S)-3-(2-Etil-6-metil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara de manera similar al Ejemplo 13 a partir del Ejemplo 35; LC-MS: $t_R = 0,91$ min, $[M+1]^+ = 474,17$.

5 **Ejemplo 38**

El ácido 2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol se prepara a partir del ácido 4-metil-5-(2-metil-propenil)-tiofen-2-carboxílico y la hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico de manera similar al Ejemplo 29; LC-MS: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ = 357,49$.

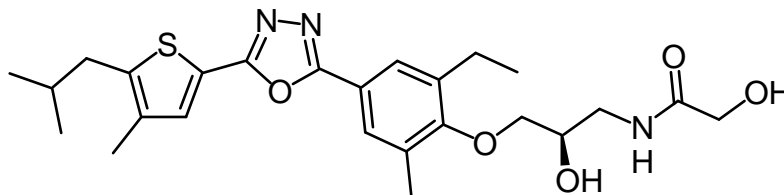
10 **Ejemplo 39**

(2R)-3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol se obtiene en forma de un sólido blanco a partir del Ejemplo 38 de manera similar al Ejemplo 5; LC-MS: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 431,13$; RMN H1 (CDCl₃): δ 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,91-2,02 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,75 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,82-3,97 (m, 4 H), 4,14-4,22 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H).

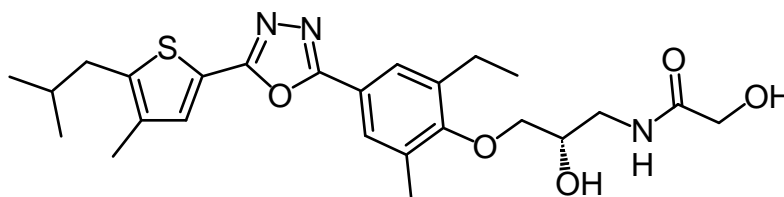
Ejemplo 40

Se obtiene el (2S)-3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol en forma de un sólido blanco a partir del Ejemplo 38 de manera similar al Ejemplo 5; LC-MS: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 431,14$.

25

Ejemplo 41

N-((2R)-3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara a partir del Ejemplo 38 de manera similar al Ejemplo 13; LC-MS: $t_R = 1,00$ min, $[M+1]^+ = 488,19$.

Ejemplo 42

N-((2S)-3-(2-Etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara a partir del Ejemplo 38 de manera similar al Ejemplo 13; LC-MS: $t_R = 1,00$ min, $[M+1]^+ = 488,17$; RMN H1 δ 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,90-2,01 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,67 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,71 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,46-3,56 (m, 1 H), 3,75-3,91 (m, 3 H), 4,08 (s br, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 7,33 (t br, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H).

Ejemplo 43: ensayo de GTP γ S para determinar los valores EC₅₀

Los ensayos de unión a GTP γ S se realizan en placas de microtítulo de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μ l, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan al receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo son Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), 0,1% de BSA (Calbiochem, 126609), 1 μ M de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM de ³⁵S-GTP γ S (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es de 7,4. Los compuestos de ensayo se disuelven y se diluyen en 100% de DMSO y se preincuban a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μ l del buffer de ensayo anterior, en ausencia de ³⁵S-GTP γ S. Después de la adición de 50 μ l de ³⁵S-GTP γ S, el ensayo se incuba durante 1 h a t.a. El ensayo se termina por transferencia de la mezcla de la reacción a una placa de Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un recolector celular de Packard Biosciences, y las placas se lavan con Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ 10 mM enfriado con hielo (70%/30%), se seca, se sella en el fondo y, después de la adición de 25 μ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden # 6013621), se sella la parte superior. Se mide ³⁵S-GTP γ S unido a la membrana con un instrumento TopCount de Packard Biosciences.

EC₅₀ es la concentración de agonista que induce el 50% de la unión a ³⁵S-GTP γ S específica máxima. La unión específica se determina sustrayendo la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unido a la placa Multiscreen en presencia de 10 μ M de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

La Tabla 1 muestra el valor EC₅₀ de algunos compuestos de la presente invención. Los valores EC₅₀ se determinaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente:

Tabla 1:

Compuesto de Ejemplo	EC ₅₀ [nM]
16	2,6
17	0,6
22	2,8
28	2,4

(continuación)

31	3,3
42	0,6

Ejemplo 44: Evaluación de la Eficacia *In vivo*

- 5 La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúa midiendo los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas. Los animales son albergados en condiciones de clima controlado con un ciclo de luz/ oscuridad de 12 h, y tienen libre acceso a alimento de rata normal y agua para beber. La sangre se recoge antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. La sangre completa se somete a hematología utilizando el sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).
- 10 Todos los datos son presentados como media \pm SEM. Los análisis estadísticos se llevan a cabo por análisis de variación (ANOVA) utilizando Statistica (StatSoft) y el procedimiento Student-Newman-Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechaza cuando $p < 0,05$.

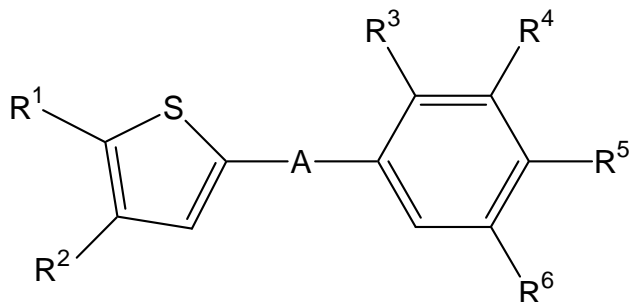
15 Como un ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los conteos de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de algunos compuestos de la presente invención a ratas Wistar machos normotensas en comparación con un grupo de animales tratados con vehículo solamente.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Recuentos de linfocitos
17	-59 \pm 4%
37	-67 \pm 3%
40	-58 \pm 3%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),

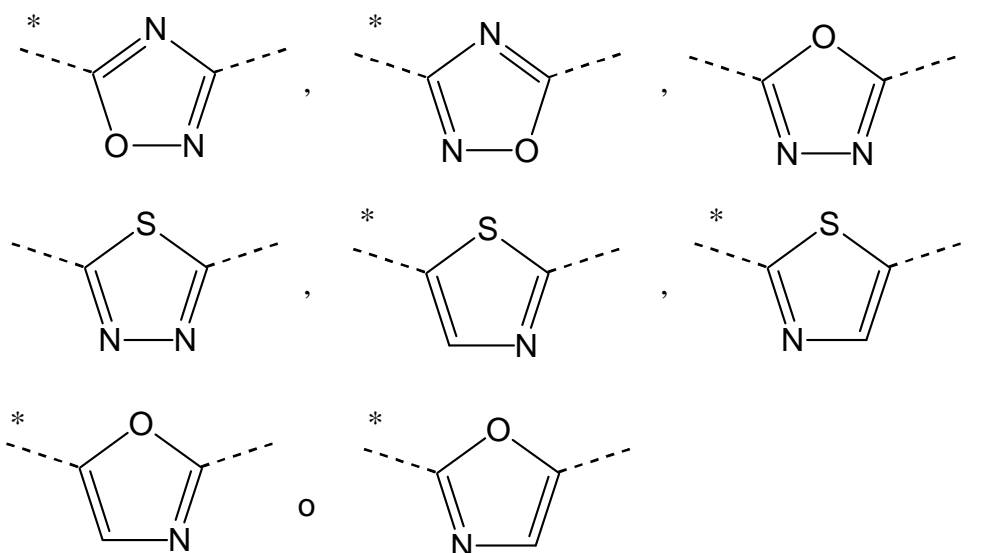


5

Fórmula (I)

en el que

A representa *-CO-CH₂CH₂-, *-CO-CH=CH-,



10 en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I);

R¹ representa alquilo C₂₋₅;

R² representa hidrógeno, metilo o etilo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa metilo, etilo o metoxi;

15 R⁵ representa -CH₂-(CH₂)_n-NHSO₂R⁵¹, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵¹, -CH₂-(CH₂)_n-NHCOR⁵², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², -CH₂-(CH₂)_n-CONR⁵³R⁵⁴, -CO-NHR⁵³, 1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, hidroxil, hidroxil-alcoxiC₂₋₅, di-(hidroxil-alquilC₁₋₄)-alcoxiC₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxil, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxil, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁵¹, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁵¹, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵², o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵²;

20

R⁵¹ representa alquilo C₁₋₃, metilamino, etilamino, o dimetilamino;

R⁵² representa hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-hidroximetil-etilo, o 2,3-dihidroxipropilo;

R^{53} representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxipropilo, carboximetilo, 1-(alquil C_{1-5} carboxi)metilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquil C_{1-5} carboxi)etilo;

R^{54} representa hidrógeno, o metilo;

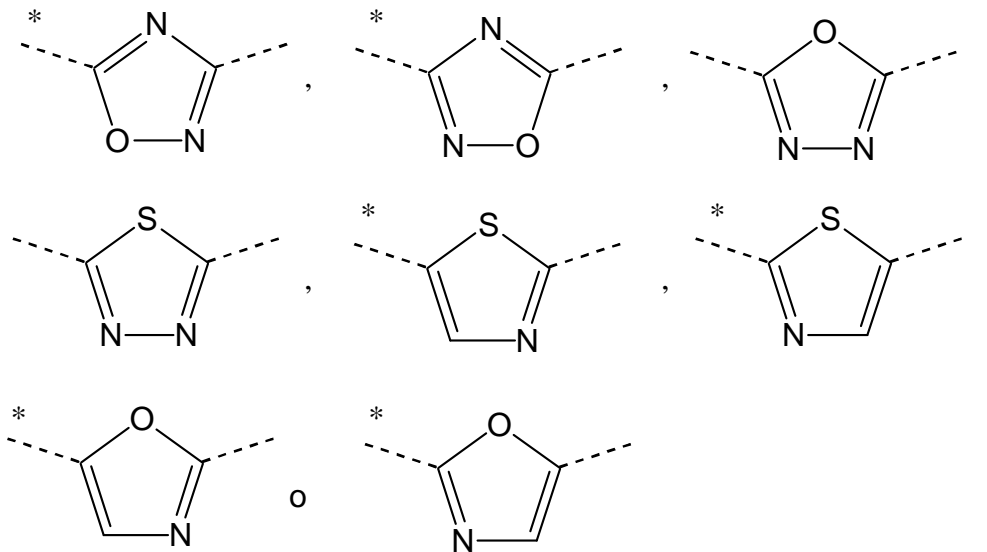
m representa el número entero 1 ó 2;

5 n representa 0, 1, ó 2; y

R^6 representa metilo, etilo o halógeno;

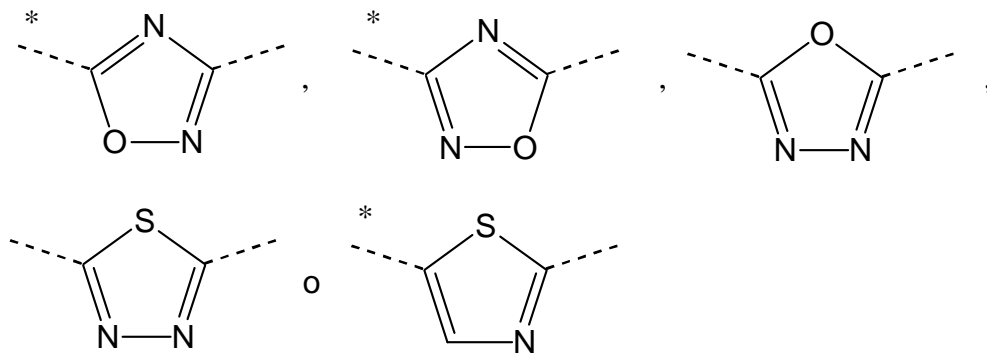
y sus sales.

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



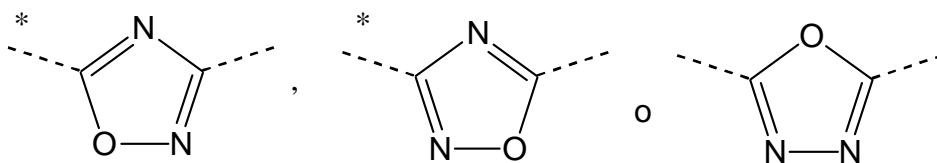
10 en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tífeno de Fórmula (I), y sus sales.

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



en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tífeno de Fórmula (I), y sus sales.

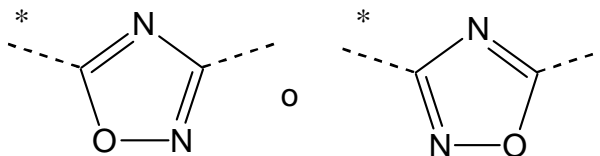
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa



15

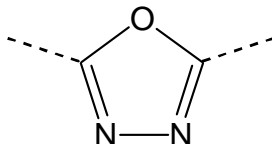
en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tífeno de Fórmula (I), y sus sales.

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



en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I), y sus sales.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa



5
y sus sales.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ representa n-propilo o isobutilo, y sus sales.

- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² representa hidrógeno o metilo, y sus sales.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² representa hidrógeno, y sus sales.

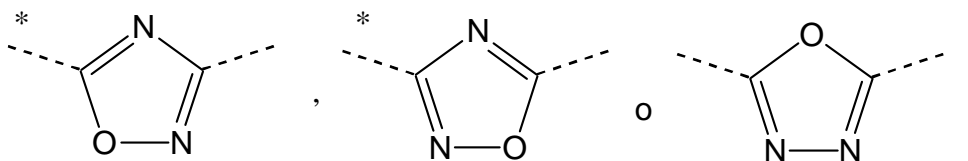
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ representa -CH₂-(CH₂)_n-NHCOR⁵², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², hidroxilo, hidroxilo-alcoxiC₂₋₅, di-(hidroxilo-alquiloC₁₋₄)-alcoxiC₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxilo-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵², o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², y sus sales.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ representa hidroxilo, hidroxilo-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxilo-alquilo-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxilo-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁵², o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², y sus sales.

- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ representa 3-hidroxilo-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², y sus sales.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ representa 2,3-dihidroxipropoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵², en el que R⁵² representa hidroximetilo, y sus sales.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa



25 en las que los asteriscos indican el enlace que está ligado al grupo tiofeno de Fórmula (I); R¹ representa n-propilo o isobutilo; R² representa hidrógeno; R³ representa hidrógeno; R⁴ representa metilo, etilo o metoxi; R⁵ representa 3-hidroxilo-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁵²; y R⁶ representa metilo, etilo o cloro; y sus sales.

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

(2R)-N-(3-(4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxilo-propil)-2-hidroxilo-acetamida,
 (2S)-N-(3-(4-[5-(5-etil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxilo-propil)-2-hidroxilo-acetamida,
 (2R)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-butil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi)-2-hidroxilo-propil)-2-hidroxilo-acetamida,

- (2S)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-butil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2R)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 5 (2S)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2R)-N-(3-(2-etil-6-metil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 10 (2S)-N-(3-(2-etil-6-metil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2R)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2S)-N-(3-(2,6-dimetil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 15 (2R)-N-(3-(2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2S)-N-(3-(2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 20 (2R)-N-(3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2S)-N-(3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,2,4]oxadiazol-3-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2R)-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol,
- (2S)-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propan-1,2-diol,
- 25 (2R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida,
- (2S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida,
- (2R)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propil)-acetamida, y
- 30 (2S)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-etil-6-metil-fenoxi)-propil)-acetamida,
- y las sales de dichos compuestos.

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

- 35 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-(4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi)-propil)-acetamida,
- N-((2S)-3-(2-etil-6-metil-4-[5-(5-propil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- (2R)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol,
- 40 (2S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi)-propan-1,2-diol,
- N-((2R)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, y
- N-((2S)-3-(2-etil-4-[5-(5-isobutil-4-metil-tiofen-2-il)]-1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,

y las sales de dichos compuestos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso como un medicamento.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, soriasis, artritis soriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.
- 20 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en combinación con uno o varios agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes inmunosupresores, corticosteroides, AINEs, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas de receptores de citoquinas y receptores de citoquinas recombinantes, en un procedimiento de prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmune activado.
- 25