

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 412**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 271/107 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07805099 .4**

96 Fecha de presentación: **10.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069318**

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

54 Título: **Derivados de fenilo y su uso como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

21.09.2006 WO PCT/IB2006/053426

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

21.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

21.12.2012

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 2 393 412 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 fenilo y su uso como inmunomoduladores

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

- 10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender el cuerpo contra microorganismos y sustancias extrañas que causan infección o enfermedad. Los mecanismos reguladores complejos se aseguran de que la inmunorespuesta esté dirigida contra la sustancia o el organismo que invade y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no son regulados y pueden desarrollarse respuestas autoinmunes. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es daño severo de órganos, células, tejido o articulaciones. Con el tratamiento actual, el sistema inmunitario en conjunto se suprime generalmente y la capacidad del cuerpo de reaccionar a las infecciones también se compromete seriamente. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticoesteroides que reducen la inflamación y suprimen la inmunorespuesta, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en tratamientos a largo plazo. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) pueden reducir dolor e inflamación, sin embargo, exhiben efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas.

Los compuestos orales activos con propiedades inmunomoduladoras, sin compromiso de inmunorespuestas y con efectos secundarios reducidos mejorarían significativamente los tratamientos actuales de enfermedades inflamatorias no controladas.

- 25 En el campo del trasplante de órganos la respuesta inmune del huésped se debe suprimir para evitar el rechazo de órganos. Los receptores de trasplante de órganos pueden experimentar un cierto rechazo aun cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre más frecuentemente en las primeras semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden ocurrir meses o incluso años después del trasplante. Combinaciones de hasta tres o cuatro medicaciones son comúnmente utilizadas para dar protección máxima contra el rechazo mientras que minimizan efectos secundarios. Los fármacos estándares actuales utilizados para tratar el rechazo de órganos trasplantados interfieren con las trayectorias intracelulares discretas en la activación de células de sangre blancas tipo-T o tipo-B. Ejemplos de tales fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o señalización de citoquinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxispergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

- 35 Los efectos beneficiosos de numerosas terapias inmunosupresoras se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que estos fármacos producen disminuye las defensas del sistema inmunitario contra la infección y malignidades. Además, los fármacos inmunosupresores estándares son frecuentemente utilizados en altas dosificaciones y pueden causar o acelerar el daño a los órganos.

- 40 Zhen Li et al., J. of Med. Chem., 2005, vol. 48, no. 20, páginas 6169-6173 divulgan 3,5-difenil-1,2,4 oxadiazoles y 2-5-difenil-1,3,4-oxadiazoles, el documento WO 2005/032465 divulga 1,2,4-oxadiazoles sustituidos con 3,5-arilo, heteroarilo o cicloalquilo como agonistas del receptor S1P y el documento WO 2005/058848 divulga (3,4 disustituidos)propanoico carboxilatos como agonistas del receptor S1P.

Descripción de la Invención

- 45 La presente invención proporciona compuestos nuevos de la Fórmula (I) que son agonistas para el receptor acoplado a proteína G S1P1/EDG1 y tienen un efecto inmunomodulador potente y duradero que se logra reduciendo el número de linfocitos T y B circulantes e infiltrativos, sin afectar su maduración, memoria, o expansión. La reducción de los linfocitos T/B circulantes como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejoría observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace tales compuestos útiles para tratar enfermedades inflamatorias no controladas y para mejorar funcionalidad vascular.

- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con fármacos estándares que inhiben la activación de la célula T, proporcionan una nueva terapia inmunomoduladora con una propensión reducida para las infecciones cuando se compara con la terapia inmunosupresora estándar. Además, los compuestos de la

presente invención se pueden utilizar en combinación con dosis reducidas de las terapias tradicionales de inmunosupresor, para proporcionar por una parte una actividad inmunomoduladora eficaz, mientras que por otra parte reducen el daño final del órgano asociado con dosis más altas de fármacos inmunosupresores estándares. La observación de la función de la capa celular endotelial mejorada asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor humano de S1P1/EDG1 se conocen en la técnica previa publicadas en por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. J. Biol Chem. 265 (1990), 9308-9313; el documento WO 91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; el documento WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de la fórmula (I) son determinadas utilizando un análisis de GTPγS para determinar los valores de EC₅₀ y midiendo los linfocitos circulantes en la rata después de la administración oral, respectivamente (véase en los Ejemplos).

Los términos generales utilizados en lo que antecede y de aquí en adelante tienen preferentemente, dentro de esta descripción, los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario:

En donde la forma plural se utiliza para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, pretende significar, también un solo compuesto, sal, o similares.

Cualquier referencia anterior o más adelante en el presente documento a un compuesto de la fórmula (I) debe ser entendido como que se refiere también a las sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la Fórmula (I), como apropiado y conveniente.

El término **alquil-C₁₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena lineal o ramificada saturados, o con uno a cinco átomos de carbono. Los ejemplos preferidos de los grupos de alquil-C₁₋₅ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, n-pentilo e iso-pentilo.

Asimismo, el término **alquil-C₁₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena preferentemente lineal o ramificada saturados con uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos preferidos de grupos alquil-C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, e iso-butilo.

Asimismo, el término **alquil-C₁₋₃**, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena lineal o ramificada saturados con uno a tres átomos de carbono y se representa como un grupo metilo, etilo, n-propilo, o iso-propilo.

Asimismo, el término **alquil-C₂₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena lineal o ramificada saturados con dos a cinco átomos de carbono. Ejemplos preferidos de grupos alquil-C₂₋₅ son, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo, e iso-pentilo.

Asimismo, el término **alquil-C₂₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena lineal o ramificada saturados con dos a cuatro átomos de carbono. Ejemplos preferidos de grupos alquil-C₂₋₄ son, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, e iso-butilo.

El término **alcoxi-C₁₋₄**, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, en donde R es un alquil-C₁₋₄. Ejemplos preferidos de grupos alcoxi-C₁₋₄ son etoxi, propoxi, iso-propoxi, e iso-butoxi.

El término **alcoxi-C₁₋₃**, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, en donde R es un alquil-C₁₋₃.

Asimismo, el término **alcoxi-C₂₋₅**, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, en donde R es un alquil-C₂₋₅. Ejemplos preferidos de los grupos alcoxi-C₂₋₅ son etoxi, propoxi, iso-propoxi, iso-butoxi, e iso-pentoxi.

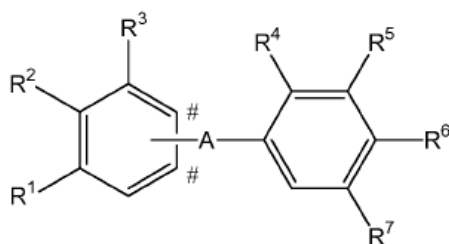
El término **halógeno** significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Las sales son preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido inorgánico u orgánico y/o bases, no tóxicas, Lit.: por ejemplo "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201 -217.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de la fórmula (I) así pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Un experto en la técnica puede separar las mezclas de estereoisómeros mediante una forma conocida.

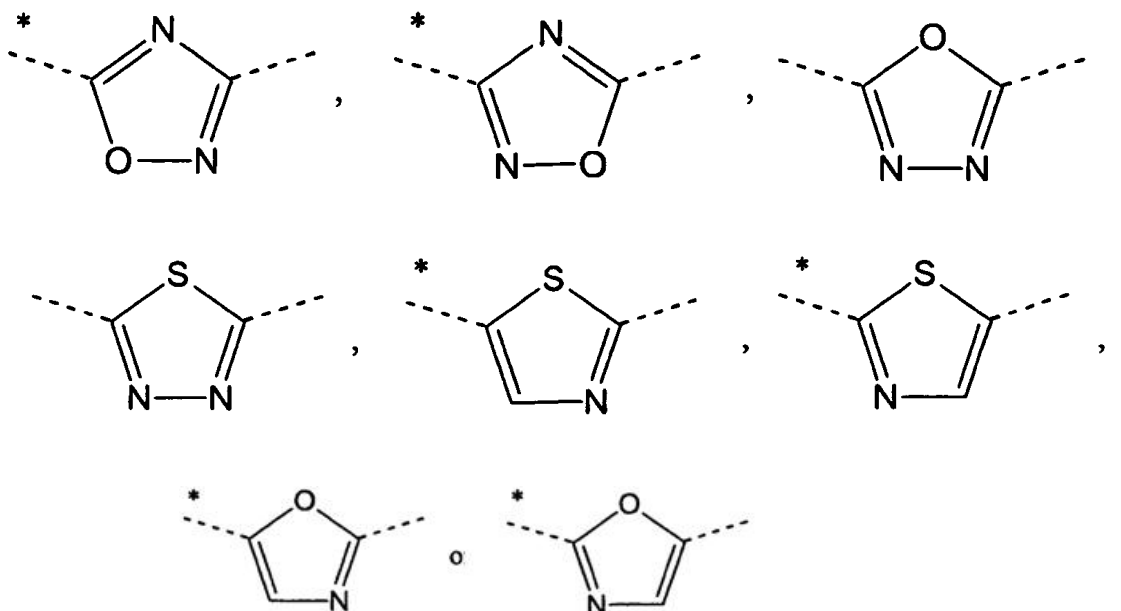
i) La invención se refiere a compuestos nuevos de fenilo de la fórmula (I),



Fórmula(I)

en la que el símbolo # indica los dos átomos de carbono del anillo fenilo portador de R^1 , R^2 y R^3 a cualquiera de las cuales el grupo **A** se puede unir; y en la que

5 **A** representa



10

en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de R^1 , R^2 , y R^3 ;

R^1 representa hidrógeno, alquil-C₁₋₃, fluoro, cloro, metoxi, o ciano;

R^2 representa alquil-C₂₋₅ o alcoxi-C₁₋₄;

15 R^3 representa hidrógeno, y en caso de que el grupo **A** esté unido a la posición para con respecto a R^2 del anillo fenilo de la fórmula (I) portador de R^1 , R^2 y R^3 , R^3 además puede representar un grupo metilo;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa metilo, etilo o metoxi;

20 R^6 representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^{64}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, hidroxí, hidroxí-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxí-alquil-C₁₋₄)alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxí-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$;

R^{61} representa hidrógeno, alquil- C_{1-3} , 2-hidroxietil, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etil, 2,3-dihidroxipropil, carboximetil, 1-(alquilcarboxi- C_{2-5})metil, 2-carboxietil, o 2-(alquilcarboxi- C_{1-5})etil;

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

R^{63} representa alquil- C_{1-3} , metilamino, etilamino, o dimetilamino;

5 R^{64} representa hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etil, ó 2,3-dihidroxipropil;

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

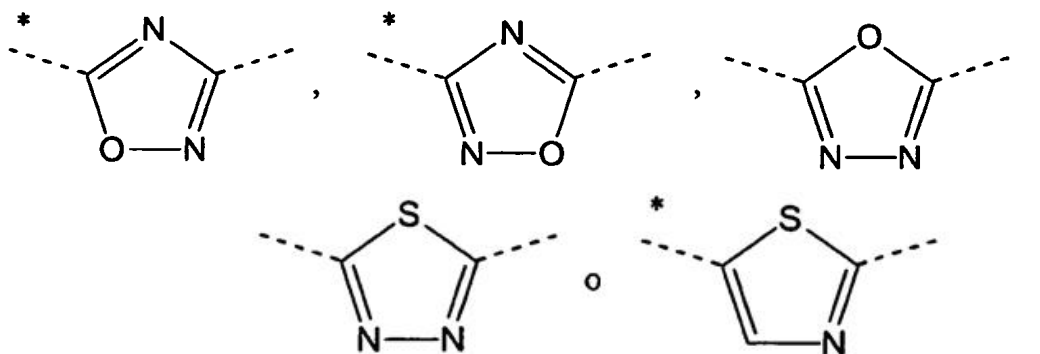
m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0, 1, ó 2; y

R^7 representa metilo, etilo o halógeno;

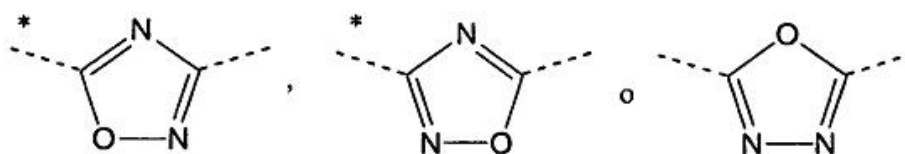
10 y sus sales.

ii) Una realización particular de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con la realización i), en la que **A** representa



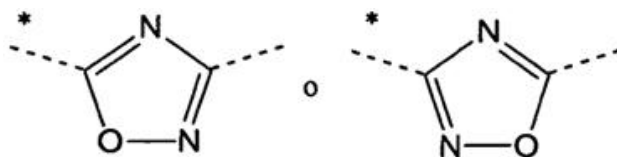
15 en las que los asteriscos indican el enlace que se une al anillo fenilo de la fórmula (I), que se orienta a R^1 , R^2 y R^3 y sus sales.

iii) Otra realización particular de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con la realización i), en la que **A** representa



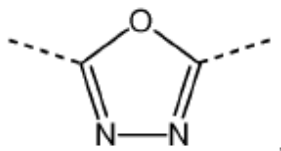
20 en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de R^1 , R^2 , y R^3 , y sus sales.

iv) Otra realización particular de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con la realización i), en la que **A** representa



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de R^1 , R^2 , y R^3 , y sus sales.

- 5 v) Otra realización particular de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con la realización i), en la que **A** representa



y sus sales.

- 10 vi) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a v), en la que R^1 representa un grupo metilo, y sus sales.

vii) Otra realización preferida de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en donde R^2 representa n-propil, n-butil, isobutilo, isoamilo, propoxi o isopropoxi, y sus sales.

viii) Otra realización preferida de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que R^2 representa isobutilo o isopropoxi, y sus sales.

- 15 ix) Una realización preferida de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), en la que R^3 representa hidrógeno, y sus sales.

- 20 x) Otra realización preferida de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con cualquiera de las realizaciones i) a ix), en donde R^6 representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^{64}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, hidroxil, hidroxil-alcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxil-alquil- C_{1-4})-alcoxi- C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxil-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, y sus sales.

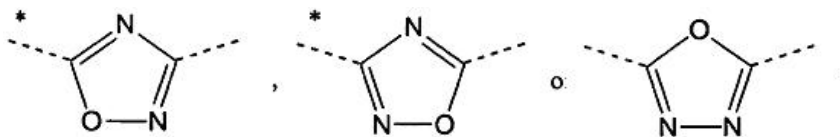
xi) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^6 representa hidroxil, hidroxil-alcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxil-alquil- C_{1-4})-alcoxi- C_{1-4} , 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxil-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, y sus sales.

- 25 xii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^6 representa 3-hidroxil-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, y sus sales.

- 30 xiii) Otra realización preferida de la invención se refiere a los derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que R^6 representa $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, y R^{64} representa hidroximetil, y sus sales.

xiv) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de fenilo de conformidad con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en la que el grupo **A** se une en la posición para con respecto a R^2 al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de R^1 , R^2 y R^3 , y sus sales.

xv) Una realización especialmente preferida de la invención se refiere a derivados de fenilo de acuerdo con la realización i), en la que **A** representa



5 en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de **R¹**, **R²** y **R³**; **R¹** representa metilo; **R²** representa isobutilo o isopropoxi; **R³** representa hidrógeno; **R⁶** representa 3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR^{6a}; y **R⁷** representa metilo, etilo o cloro; y sus sales.

xvi) Compuestos fenilo especialmente preferidos de conformidad con la Fórmula (I) son:

2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 10 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 N-((2R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 N-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(3-isopropoxi-4-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(3-isopropoxi-4-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 15 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 N-((2R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 20 y
 N-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 y las sales de estos compuestos.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parental.

25 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser efectuada de una forma que será familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver 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) que producen los compuestos descritos de la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en
 30 una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos apropiados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticamente usuales.

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

35 Tales enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos, tejido o células trasplantados; enfermedades del injerto contra el huésped causadas por el trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico; síndrome de antifosfolípido; Tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis

linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes tipo I; uveitis; episcleritis; escleritis; Enfermedad de Kawasaki, uveoretinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; vasculopatía del aloinjerto crónica; enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; 5 artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; penfigoide bulloso; epidermolisis bullosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; escleroderma; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia corneal epitelial; leucoma de córnea; pénfigo ocular; Úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; Síndrome de Vogt-Koyanagi Harada; sarcoidosis; alergias de polen; enfermedad 10 obstructiva reversible de las vías aéreas; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma de polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía e hiperreactividad de vías aéreas; bronquiолitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades isquémicas del intestino; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; Enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; corazón adiposo; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debido a 15 enfermedades virales; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; Síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomerulosclerosis; 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; 20 aplasia pura de células rojas; anemia aplástica; anemia hipoplástica; 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 vulgaris; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; Corea de Huntington; Corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; escleroderma; Granuloma de Wegener; Síndrome de 25 Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones gingivales, periodontio, hueso alveolar, sustancia ósea de dentina; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; Síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; Enfermedad de Addison; lesión por isquemia reperfusión de órganos que ocurre en la preservación; choque de endotoxinas; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfóide; leucemias linfocíticas agudas o 30 crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; fibrosis vítrea; quemadura alcalina de córnea; eritema de la dermatitis; dermatitis; dermatitis por cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores de cáncer sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis del hígado aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; 35 insuficiencia hepática de inicio tardío; y insuficiencia de hígado "aguda-a-crónica".

Las enfermedades o trastornos preferidos para ser tratados y/o prevenidos con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades de injerto contra huésped causadas por el trasplante de células madre; 40 síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveoretinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes postinfecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; cánceres sólido y metástasis de tumor.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos que serán tratados y/o prevenidos con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados seleccionados del riñón, hígado, 45 corazón y pulmón; enfermedades del injerto contra huésped causadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

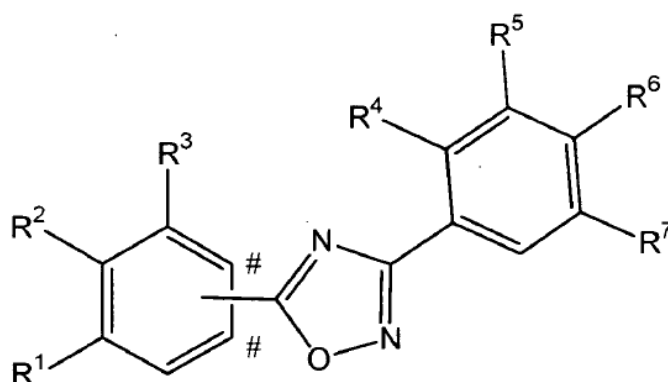
La presente invención también se refiere a compuestos para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno 50 mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I).

Además, los compuestos de la Fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados aquí. De conformidad con una realización preferida de la invención, los agentes se seleccionan del grupo que consiste en 55 inmunosupresores, corticoesteroides, AINE, fármacos citotóxicos, inhibidores de las moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas del receptor de citoquinas y receptores recombinantes de citoquinas.

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

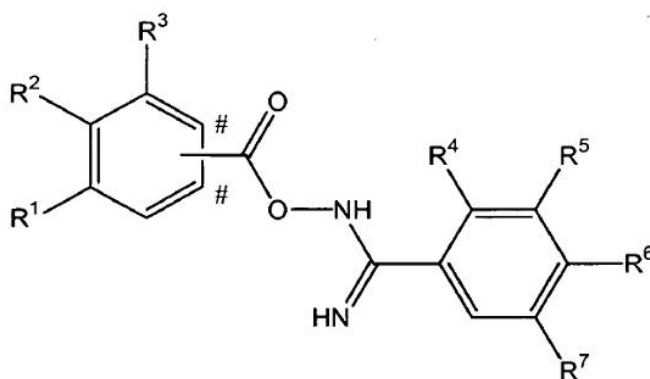
5 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos indicados más adelante, mediante los procedimientos indicados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes concretos usados, pero tales condiciones puede determinarlas una persona experta en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

10 Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de conformidad con la secuencia general de las reacciones resumidas más adelante. Solamente se describen algunas de las posibilidades sintéticas que conducen a los Compuestos de la Fórmula (I).



Estructura 1

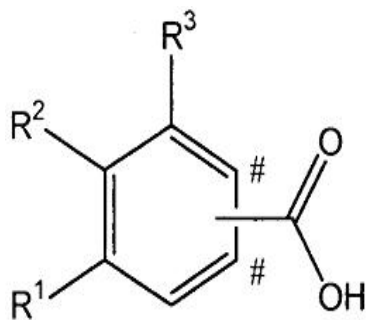
15



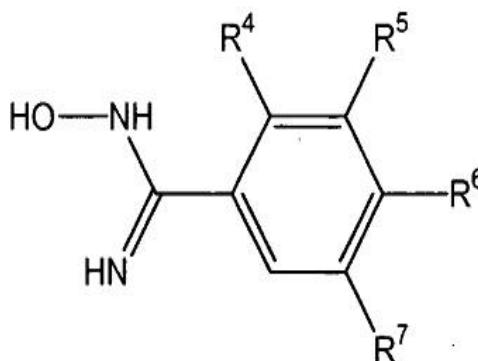
Estructura 2

20 Los compuestos de Fórmula (I) que representan un derivado de [1,2,4]oxadiazol de la Estructura 1 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 2 en un disolvente tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc. a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (por ejemplo TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, trietilamina, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agentes que eliminan agua (por ejemplo cloruro de oxalilo, anhídrido de ácido carboxílico, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, tamices moleculares, hidróxido trietilamonio de

metoxycarbonilsulfamoil (reactivo de Burgess), etc.) (Lit.: por ejemplo C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278; 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. Deprez, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, Synthetic Commun. 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, Inorganic Chemistry 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287-2292).



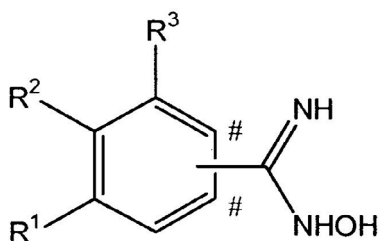
Estructura 3



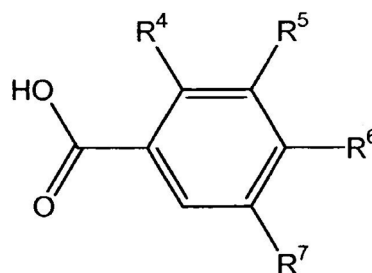
Estructura 4

- 10 Los compuestos de la estructura 2 pueden prepararse al reaccionar un compuesto de la estructura 3 con un compuesto de la estructura 4 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, PyBOP, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, NaH, K₂CO₃, etc.

15

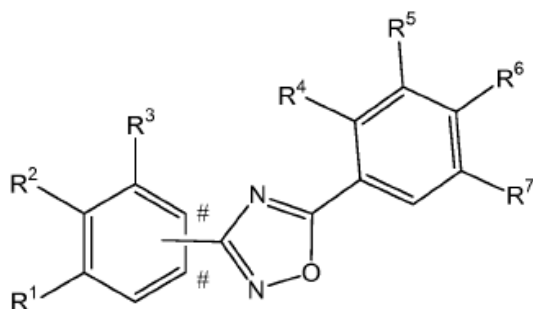


Estructura 5



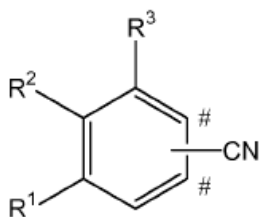
Estructura 6

De forma análoga, la ciclización del intermedio éster de hidroxiamidina que se forma al reaccionar una hidroxiamidina de la estructura 5 con un ácido benzoico de la estructura 6 da acceso a los derivados de [1,2,4]oxadiazol de la estructura 7.

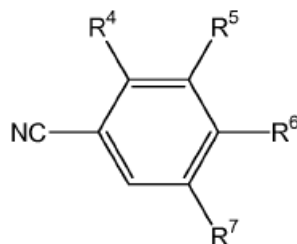


Estructura 7

Los compuestos de las estructuras 4 y 5 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de las estructuras 9 y 8, 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, terc-butilato de potasio, trietilamina, etc. (Lit.: por ejemplo T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 120-122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 3379-3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287-2292).

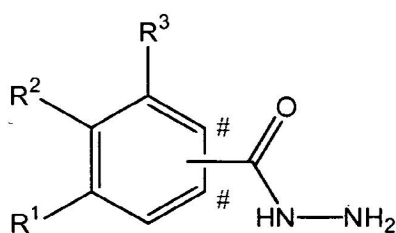


Estructura 8

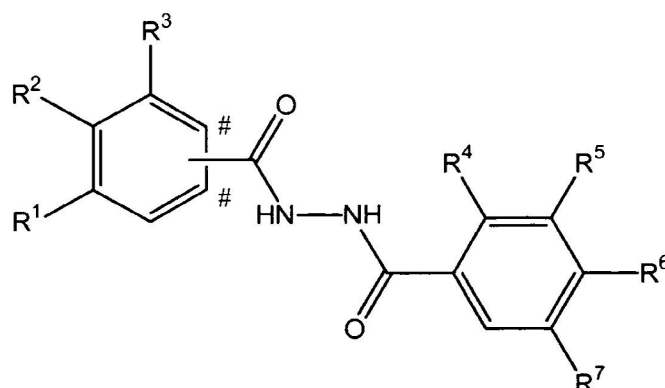


Estructura 9

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos **R⁴** a **R⁷** en las Estructuras 1, 2, 4, 6, 7, y 9, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Un experto en la técnica conoce los grupos de protección adecuados e incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo o trialkilsililo o para proteger un alcohol, un cetil para proteger un diol, etc. Estos grupos de protección pueden ser empleados de conformidad con la metodología estándar (por ejemplo T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1991 ; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los residuos deseados **R⁴** a **R⁷**, en particular **R⁶**, también se pueden introducir en etapas posteriores que siguen al acoplamiento de los compuestos de fenilo de las estructuras 4 y 6 con los derivados de fenilo de las estructuras 3 y 5, respectivamente, usando un precursor apropiado de un compuesto de las estructuras 4 y 6. Los compuestos de fenilo de los precursores de las estructuras 4, 6 y 9 o sus precursores están disponibles comercialmente o se preparan de conformidad con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

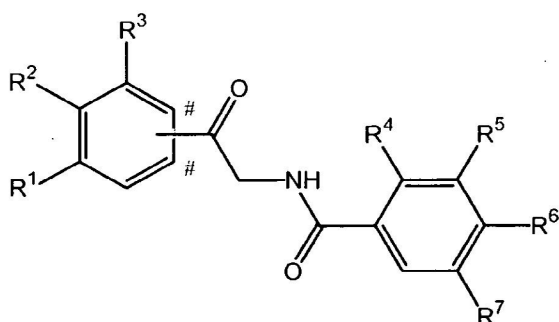


Estructura 10

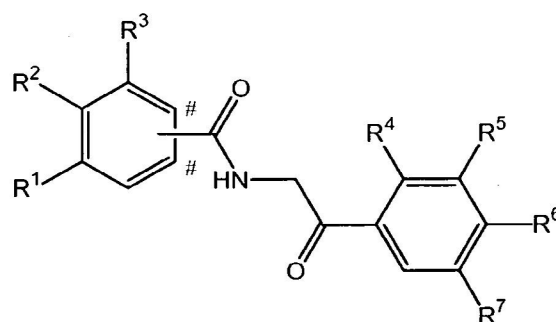


Estructura 11

Los compuestos de la Fórmula (I) que representan un [1,3,4]oxadiazol o un derivado de [1,3,4]tiadiazol se preparan de manera similar haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 3 con hidrazina (utilizando un reactivo de acoplamiento tal como TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, HOBt, CDI, etc.) para formar un compuesto de la Estructura 10 que después se acopla con un compuesto de la Estructura 6 para dar un compuesto de la Estructura 11. Un compuesto de la Estructura 11 también puede ser preparado siguiendo el orden de la reacción inversa en este caso primero acoplando un compuesto de la Estructura 6 con hidrazina seguido por la reacción del intermediario de hidrazida correspondiente con un compuesto de la Estructura 3. La deshidratación al derivado de [1,3,4]oxadiazol deseado es afectada tratando el compuesto de la Estructura 11 con un reactivo tal como POCl₃, CCl₄ o CBr₄ en combinación con trietilfosfina, P₂O₅, reactivo de Burgess, etc. en un disolvente tal como tolueno, acetonitrilo, dioxano, THF, CHCl₃, etc. a temperaturas entre 20 y 120°C en presencia o ausencia de irradiación de microondas. (Lit.: e.g. M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, J. Med. Chem. 48 (2005) 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278). Asimismo, los derivados de [1,3,4]tiadiazol son obtenidos al ciclicizar un compuesto de la Estructura 11 con el reactivo de Lawesson opcionalmente en combinación con P₂S₅ en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin irradiación de microondas (Lit.: por ejemplo A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Semilla, J. Org. Quím. 66 (2001) 7925-7929).

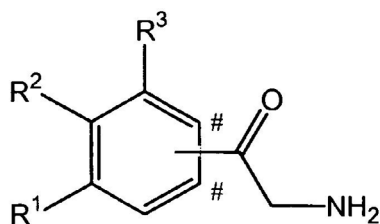


Estructura 12

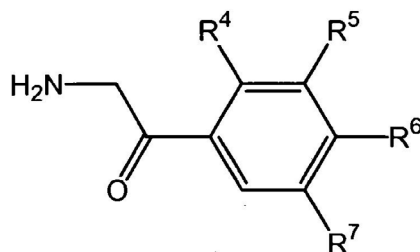


Estructura 13

Los compuestos de la Fórmula (I) que representan un oxazol o un derivado de tiazol se preparan tratando un compuesto de la Estructura 12 ó 13 con POCl₃, PCl₅, I₂ en combinación con trietilfosfina y trietilamina, reactivo de Burgess, anhídrido trifluoroacético, etc. en un disolvente tal como tolueno, benceno, dioxano, THF, etc. a temperaturas entre 20 y 120°C, o con el reactivo de Lawesson, opcionalmente en combinación con P₂S₅, en presencia o ausencia de un disolvente tal como piridina, tolueno, THF, acetonitrilo, etc. a temperaturas elevadas con o sin la irradiación de microondas como se mencionó anteriormente (Lit.: por ejemplo N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14 (2004) 1761 -1764). Los compuestos de la Estructura 12 y 13 se preparan reaccionando un compuesto de la estructura 14 y 15 con un compuesto de la estructura 6 y 3, respectivamente.



Estructura 14



Estructura 15

Las aminocetonas de las Estructuras 14 y 15 se pueden preparar los procedimientos de la literatura (por ejemplo R. A. Glennon, M. L. Bondarev, N. Khorana, R. Young, J. A. May, M. R. Hellberg, M. A. McLaughlin, N. A. Sharif, J. Med. Chem. 47 (2004) 6034 - 6041).

Alternativamente, el enlace entre cualquiera de los dos anillos de fenilo y el anillo heteroaromático de 5 miembros central también puede formarse aplicando reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Los compuestos de las Estructuras 3, 5 y 8 se pueden preparar siguiendo los procedimientos de la literatura (por ejemplo empleando reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de Suzuki, Heck, o Stille, alquilación de Friedel-Crafts, alquilación tipo Grignard, reacción de alquilación de fenol, adición de electrofilos a derivados de fenil litio, etc.) en una o más etapas de precursores disponibles comercialmente. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos que efectúan la transformación de un compuesto de la Estructura 3 en un compuesto de la Estructura 8, o el opuesto.

Ejemplos

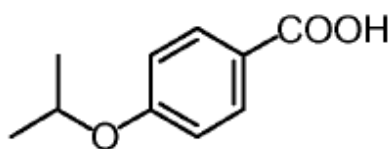
Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el alcance de la misma.

Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos se caracterizan mediante RMN de ^1H - (300 MHz) o RMN de ^{13}C - (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se dan en ppm en relación con el disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, hex = sextuplete, hept = heptete, m = multiplete, a ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); CL-EM (Navegador de Finnigan con bomba binaria de 1100 HP y DAD, columna: 4.6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm , 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrilo en agua, 1 minuto, con 0.04% de ácido trifluoroacético, flujo: 4.5 ml/min), t_R se da en minutos; por TLC (placas TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión. Los compuestos son purificados por HPLC preparatoria (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 μm , gradiente: 10-95% acetonitrilo en agua que contiene 0.5% de ácido fórmico) o por MPLC (bomba MD-80-100 de Labomatic, detector lineal UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: metanol al 10% en agua hasta 100% de metanol).

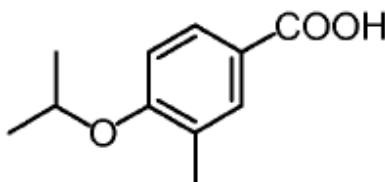
Abreviaturas (como se utilizan en el presente documento):

ac.	acuoso
BSA	seroalbúmina bovina
Bu	butilo
CC	cromatografía en columna
CDI	carbonildiimidazol
DCC	dicilohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo

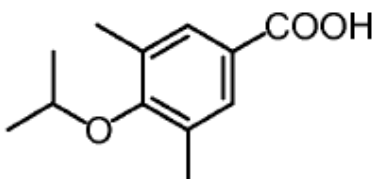
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
5	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
	CL-EM	Cromatografía líquida – espectrometría de masas
	Lit.	literatura
10	Min	minuto(s)
	MPLC	Cromatografía líquida de presión media
	NaOAc	acetato de sodio
	NMO	N-metil-morfolina-N-óxido
	Org.	Orgánico
15	Prep.	Preparativa
	PyBOP	hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
	ta	temperatura ambiente
	sat.	Saturado
	S1P	esfingosina 1-fosfato
20	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	t _R	tiempo de retención
25	Ácido 4-Isopropoxi-benzoico	



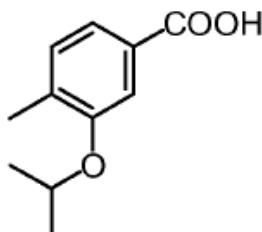
el ácido 4-Isopropoxi-benzoico está disponible comercialmente.

Ácido 4-Isopropoxi-3-metil-benzoico

5 A una solución de ácido 4-hidroxi-3-metil-benzoico (2,00 g, 13,15 mmol) en DMF (50 ml), se añade K_2CO_3 (8,17 g, 59,15 mmol) seguido por 2-yodopropano (6,70 g, 39,44 mmol). La suspensión se somete a reflujo durante 20 h. La mezcla se filtra y el disolvente del filtrado se evapora. El residuo se disuelve en EA y se lava con agua. El extracto org. se concentra y después se separa por CC en gel de sílice eluyendo con heptano: EA 5:1 para dar 4-isopropoxi-3-metil-benzoato de isopropilo, que se disuelve en metanol (50 ml) y solución de LiOH ac. 2 N. (10 ml). La mezcla se agita a 80°C durante 5 h antes de que acidificarse con HCl ac. 1N, se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto org. se lava con agua y se concentra. El producto cristalino se seca en HV para dar ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzoico (1,77 g) como cristales blancos; CL-EM: t_R = 0,90 minutos, $[M+1]^+$ = 195,14.

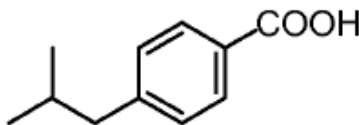
Ácido 4-Isopropoxi-3,5-dimetil-benzoico

15 Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilfenol (4.69 g, 23.3 mmol), 2-yodo-propano (15.81 g, 93.0 mmol) en isopropanol (200 ml) y NaOH ac. 1 N (50 ml) se agita a rt por 24 horas. La mezcla se diluye con dietil éter, se lava con HCl ac. 1 N y NaOH ac. 1 N., se seca con Na_2SO_4 , se filtra y concentra para dar 5-bromo-2-isopropoxi-1,3-dimetil-benceno crudo (4.62 g) como un aceite anaranjado; CL-EM: t_R = 1.07 Min. El arilbromuro se disuelve en THF (100 ml) y se enfría a -78°C. Se agrega lentamente BuLi (15 ml de una solución 1.6 N en hexano) (30 min) y la mezcla se agita a -78°C durante 30 min. La mezcla se transfiere vía aguja a una solución enfriada (0°C) de dimetilcarbonato (10.7 g, 118.8 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agita durante 15 h, se apaga con LiOH ac. 3 N (100 ml) y se agita a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluye con éter (200 ml) y NaOH ac. 1 M (100 ml), las fases se separan y la fase org. es reextraída con NaOH (50 ml). Las fases ac. se lavan con dietil éter (2 x 50 ml), acidificadas cuidadosamente a pH 3 con HCl al 25%. La fase org. se desecha. La fase ac. se extrae con DCM (5 x 75 ml). Los extractos org. se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan para dar ácido 4-isopropoxi-3,5-dimetil-benzoico (2,23 g) como un sólido beige; CL-EM: t_R = 0,91 min, $[M+1]^+$ = 209,07, RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,34 (d, J = 6,3 HZ, 6H), 2,34 (s, 6H), 4,32 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H).

Ácido 3-isopropoxi-4-metil-benzoico

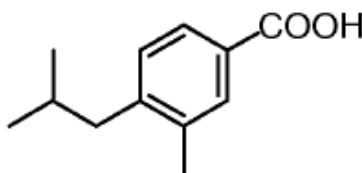
El ácido 3-isopropoxi-4-metil-benzoico (1.70 g) se prepara en analogía a ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzoico a partir del ácido 3-hidroxi-4-metil-benzoico (2.00 g); CL-EM: $t_R = 0,91$ min.

Ácido 4-Isobutil-benzoico



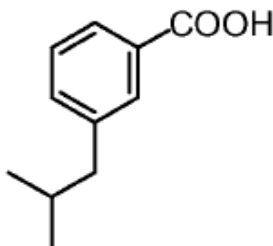
5 El ácido 4-Isobutil-benzoico está disponible comercialmente.

Ácido 4-Isobutil-3-metil-benzoico

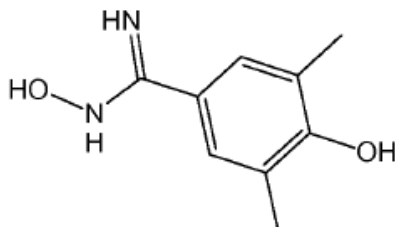


Una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (9,47 g, 39,3 mmol), ácido 2-metilpropil borónico (2.0 g, 9.62 mmol), K_2CO_3 (8.13 g, 58.9 mmol) y Ag_2O (10.9 g, 47.1 mmol) en dioxano (150 ml) se desgasifica y se fija bajo una atmósfera de N_2 antes de que se agregue un complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (808 mg, 0.99 mmol). La mezcla se agita a 75°C durante 24 horas. Se agrega otra porción de complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (808 mg, 0.99 mmol) y la agitación continúa a 75°C durante 20 h. La mezcla se filtra con Celita y el disolvente del filtrado se evapora. El producto crudo se purifica por HPLC preparatoria para dar 4-isobutil-3-metil benzoato de metilo (1.65 g) como un aceite incoloro. Este aceite se disuelve en metanol (50 ml) y LiOH 2 N (10 ml) y se agita a ta durante 20 h. La mezcla se acidifica con HCl ac. y se extrae dos veces con EA. Los extractos org. combinados se secan con $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar ácido 4-isobutil-3-metil-benzoico (1,65 g) como cristales blancos; CL-EM: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+ CH_3CN = 234,16$, RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,75-1,91 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,47 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

Ácido 3-Isobutil-benzoico

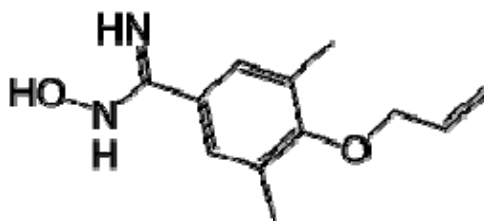


En un matraz de fondo redondo secada en un horno, virutas de Mg (1,13 g, 46,6 mmol) se suspenden en THF (1 ml). Se agrega cuidadosamente 1-Bromo-3-metilbutano (6,37 g, 46,5 mmol) mientras que la mezcla se calienta inicialmente a reflujo. La mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos hasta que el Mg se ha disuelto. La mezcla después se agrega a una solución fría (5°C) de $ZnBr_2$ (10,47 g, 46,5 mmol) en THF (80 ml). La suspensión espesa se agita a 0°C durante 20 minutos antes de que se enfríe a -75°C. Después se agrega complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (184 mm, 0.225 mmol) seguido por metil-3-bromobenzoato (5,0 g, 23,3 mmol). La mezcla se calienta a ta y se agita durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto org. se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 20:1 para dar 3-isobutil-benzoato de metilo (4.34 g) como un aceite incoloro. Este material se disuelve en metanol (50 ml) y LiOH ac. 2N (10 ml) y se agita a ta durante 16 h. La mezcla es acidificada agregando HCl ac. 1N y se extrae con EA. Los extractos org. se secan con $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar ácido 3-isobutil-benzoico (3.84 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 0.91$ min; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,77-1,94 (m, 1H), 2,48 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,88-7,94 (m, 1 H).

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

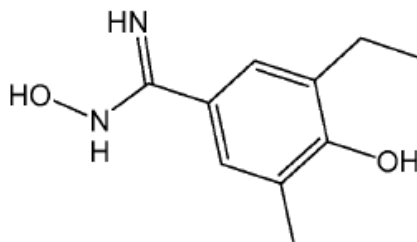
El compuesto del título se prepara a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible comercialmente de conformidad con los procedimientos de la literatura (por ejemplo E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905);

5

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

El compuesto del título se prepara mediante la alilación de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible comercialmente con alilbromuro en presencia de NaOH en isopropanol a ta. El nitrilo después se transforma a hidroxiamidina de conformidad con los procedimientos de la literatura (por ejemplo E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); RMN de ^1H (CD_3OD): 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).

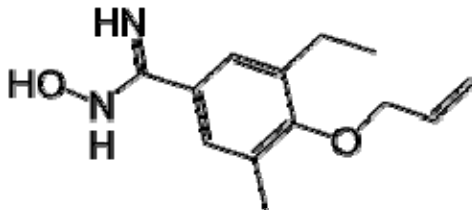
10

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

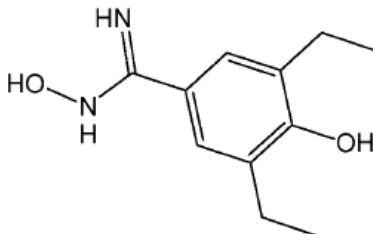
15

El compuesto del título se prepara a partir del 2-etil-6-metil-fenol disponible comercialmente siguiendo los procedimientos de la literatura (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. 41 (1998) 1846 - 1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); CL-EM: t_R = 0,55 min; RMN de ^1H ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 9,25 (s a, 1 H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20

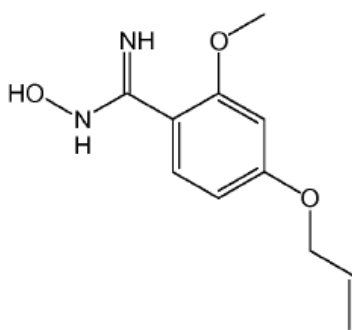
4-Aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil-benzamidina

5 El compuesto del título se prepara mediante la alilación de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído que se prepara de 2-etil-6-metil-fenol siguiendo los procedimientos de la literatura (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina). El aldehído después se transforma en la hidroxiamidina correspondiente de conformidad con los procedimientos de la literatura (ver 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: t_R = 0,72 min, [M+1]⁺ = 235,09, RMN de ¹H (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

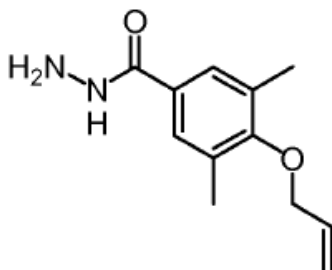
10

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

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

15

20 El compuesto del título se prepara a partir del 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído disponible comercialmente siguiendo los procedimientos de la literatura (referencias citadas para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: t_R = 0.64 min, [M+1]⁺ = 223,24, RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 9,33 (s a, 1 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 6,10-5,94 (m, 1 H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

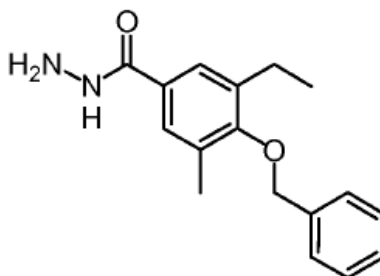
Hidracida del ácido 4-Aliloxi-3,5-dimetil-benzoico

5

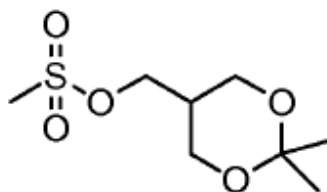
a) Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetil-fenol (20.1 g, 100 mmol) y alilcloruro (32.7 g, 428 mmol) en NaOH ac. 3 N (100 ml) e isopropanol (250 ml) se agita a 60°C durante 15 h antes de que se diluya con NaOH ac. 1N (100 ml). La mezcla se extrae con dietil éter (300 ml, 150 ml) y los extractos org. combinados se lavan con NaOH ac. 1N (2x100 ml), NaH₂PO₄ ac. 1M (50 ml), secados con Na₂SO₄, filtrados y concentrados para dar 2-aliloxi-5-bromo-1,3-dimetil-benceno (23.6 g) como un aceite amarillo, CL-EM: 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, 1.5M en dietil éter). La temperatura permanece a -75°C. La mezcla se agita durante 30 minutos y después es transferida vía cánula de doble punta en una solución enfriada (0°C) de dimetilcarbonato (21.4 g, 238 mmol) en THF (90 ml). La mezcla se agita durante 2 h a 0°C, después se calienta a ta durante 15 horas. El disolvente de la mezcla es evaporado y reevaporado con EtOH (200 ml) para eliminar la mayor parte del producto secundario de butilacetato. La mezcla se trata en LiOH ac. 2N (150 ml) y EtOH (200 ml) y se agita a ta por 2 h después a 60°C por 1 hora. El EtOH se evapora y la mezcla restante se diluye con NaOH ac. 0.5N y se extrae con dietil éter (200 ml). El extracto org. se lava con NaOH ac. 1M (5 x 50 ml) y los lavados ac. combinados se reextraen con éter (100 ml). La fase ac. se acidifica con HCl ac. al 25% y se extrae con DCM (5 x 50 ml). Los extractos org. combinados se secan con Na₂SO₄, se filtran, se evaporan y se secan en vacío a 60°C por 15 h para dar ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (8.0) como un sólido amarillo-marrón. CL-EM: t_R = 0,90 Min.

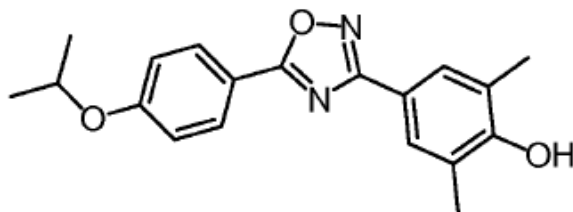
c) A una solución de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (5.26 g, 25.5 mmol) en CHCl₃ (75 ml), se agrega a ta tionilcloruro (7.5 ml, 103 mmol). La mezcla se refluja durante 2 h antes de que el disolvente se evapore para dar cloruro ácido de 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico crudo como un aceite parduzco. A una solución de cloruro ácido en DCM (50 ml) se agrega a 0°C hidrazina (75 ml de una solución 1 M en THF) en DCM (250 ml). La mezcla se agita a ta durante 15 h antes de que se diluya con dietil éter y se extrae con HCl ac. 1N (75 ml, después 5x50). Los extractos ac. combinados son basificados agregando solución de KOH ac. al 33% y extraídos con DCM (5x50 ml). Los extractos de DCM combinados se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan para dar hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (5,39 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0.71 minutos, [M+1]⁺ = 221,20, RMN de ¹H (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, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 9,55 (s, 1H).

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

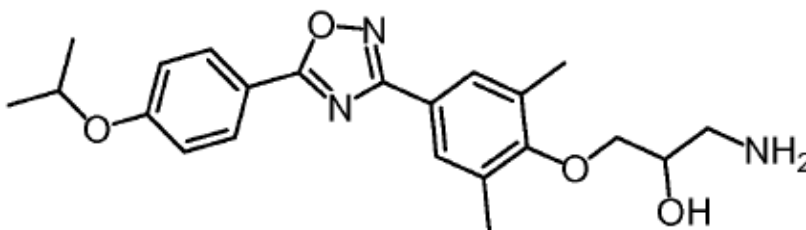
- 5 a) 3-Etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído se prepara de 2- etil-6-metil-fenol disponible comercialmente siguiendo los procedimientos de la literatura (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetraedron 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, síntesis 2003, 899-905); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,83 (s, 1 H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (a de s, 1 H), 2,69 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
- 10 b) A una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (8.00 g, 48.7 mmol) en acetona (130 ml), se agrega K_2CO_3 (20.2 g, 146.2 mmol) seguido por bencilbromuro (12.5 g, 73.1 mmol). La suspensión se agita a reflujo durante 16 h antes de que se filtre y el disolvente del filtrado se extrae en vacío. El residuo es separado por CC en gel de sílice para dar 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (9.07 g) como un aceite amarillo claro; CL-EM: t_R = 1,09 minutos, $[\text{M}+1]^+ = 255,08$.
- 15 c) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (5.6 g, 22.0 mmol) en acetona (150 ml), se agrega KMnO_4 (4.52 g, 28.6 mmol). La mezcla se vuelve ligeramente caliente (45°C) y se agita durante 90 minutos a ta. La mezcla se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se trata con agua y solución ácido cítrico ac. al 10% y se extrae dos veces con EA. Los extractos org. combinados se secan con MgSO_4 , se filtran, se concentran y se secan bajo HV para dar ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico (4.38 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 1,00 min, $[\text{M}+1+\text{CH}_3\text{CN}]^+ = 312,09$.
- 20 d) A una solución de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metilbenzoico (4.38 g, 17.2 mmol) en cloroformo (60 ml), se agrega tionilcloruro (5 ml, 68.9 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 2,5 h antes de que el disolvente se evapore en vacío. El aceite rojo restante se disuelve en THF (150 ml) y después se agrega gota a gota a una solución de hidrato de hidrazina (3.46 g, 69.3 mmol) en THF (80 ml). La mezcla se agita 2 h a ta, diluido con dietil éter, lavado con HCl ac. 1N, secada con MgSO_4 , filtrada, concentrada y secada para dar hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1.16 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0.82 min, $[\text{M}+1]^+ = 285,47$, RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,39 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 7,20-7,32 (m, 5 H) 7,57 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 11,23 (s, 1 H).
- 25

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

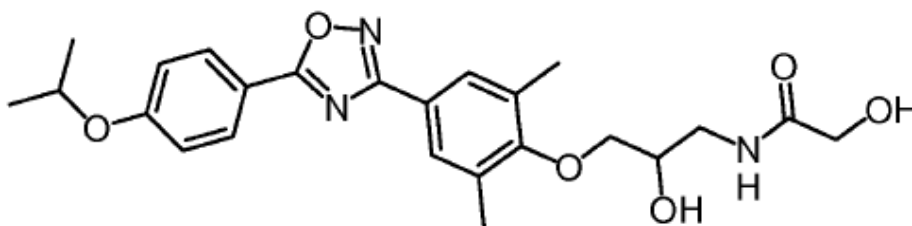
- El compuesto del título se prepara siguiendo los procedimientos indicados en B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S. - A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709.
- 30

Ejemplo 1

- 5 a) una solución de 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina, (2.29 g, 8.88 mmol) y ácido 4-isopropoxi benzoico (2.00 g, mmol 11.1) en DMF (50 ml), TBTU (4.64 g, 14.4 mmol) y DIPEA (5.02 g, 38.8 mmol). La mezcla se agita a ta durante 16 h antes de que el disolvente sea extraído en vacío. El residuo se diluye con EA, se lava con agua, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 a 1:1 para dar (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina)éster del ácido 4-isopropoxi-benzoico (1,36 g) como un sólido anaranjado; CL-EM: $t_R = 0.93$ min, $[M+1]^+ = 343,19$.
- 10 b) Una solución de (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina) éster del ácido 4-isopropoxi-benzoico (1.36 g, 3.97 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y tolueno (25 ml) se agita a 90°C durante 72 h. El disolvente se evapora y el producto crudo se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 17:3 para dar 4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (380 mg) como un sólido cristalino parduzco; CL-EM: $t_R = 1.08$ min, $[M+1]^+ = 325.13$, RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,00 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,91 (s br, 1 H), 4,72-4,62 (m, 1 H), 2,32 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).
- 15

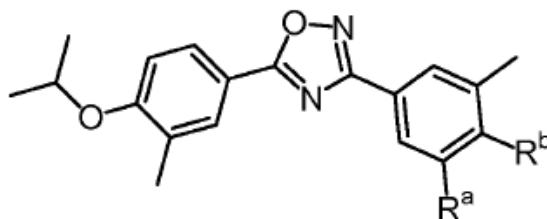
Ejemplo 2

- 20 a) Una mezcla de 4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (370 mg, 1.14 mmol) y epiclorohidrina (317 mg, 3.42 mmol) en isopropanol (5 ml) y NaOH ac. 3N (1.5 ml) se agita a ta durante 16 h. La mezcla se diluye con EA, se lava con agua, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en Placas de TLC prep. con heptano:EA 3:1 para dar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (256 mg) como sólido blanco; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 381,18$.
- 25 b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (250 mg, 0.657 mmol) en NH_3 7N en metanol (10 ml) se agita a 60°C durante 16 horas. El disolvente se evapora y el residuo restante se seca bajo HV para dar 1-amino-3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (278 mg) como aceite beige; CL-EM: $t_R = 0.86$ min, $[M+1]^+ = 398,44$.

Ejemplo 3

Una solución de 1-amino-3-{4[5(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (277 mg, 0.698 mmol), ácido glicólico (80 mg, 1.05 mmol), DIPEA (362 mg, 2.80 mmol) y TBTU (382 mg, 1.19 mmol) en DMF (10 ml) se agita a ta durante 16 h antes de que se diluya con EA, se lave con agua, y se concentre. El producto crudo se purifica por cromatografía en placas de TLC prep. con DCM que contiene 10% de metanol para dar 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida (64 mg) como sólido amarillo claro, CL-EM: $t_R = 0.94$ min, $[M+1]^+ = 456,18$; RMN de 1H (D6- DMSO): δ 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6 H), 2,31 (s, 6 H), 3,16-3,25 (m, 2 H), 3,63-3,79 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,86-3,97 (m, 1 H), 4,72-4,83 (m, 1 H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,54 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,68 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 2 H).

Ejemplos 4 a 9



Los ejemplos siguientes se preparan en analogía a los ejemplos anteriores a partir del ácido 4-isopropoxi-3-metilbenzoico y ya sea 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamida (ejemplos 4 a 6) o 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamida (ejemplos 7 a 9):

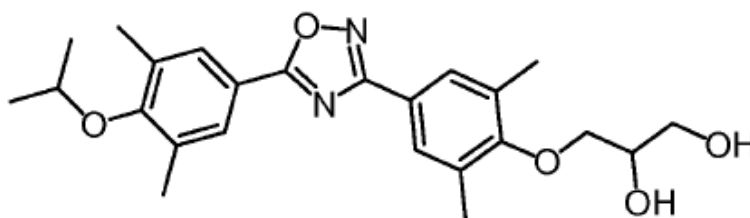
Ejemplo	Preparado en analogía al Ejemplo	R ^a	R ^b	LC-MS t _r (min)	[M+H] ⁺
4	1	CH ₃	OH	1,15	339,12
5	2	CH ₃		0,89	412,21
6	3	CH ₃		1,02	470,21
7	1	CH ₂ CH ₃	OH	1,14	353,50
8	2	CH ₂ CH ₃		0.88	426.62
9	3	CH ₂ CH ₃		1.04	484.24

Ejemplo 6

RMN de ^1H (D_6 -DMSO): δ 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,31 (s, 6 H), 3,13 - 3,26 (m, 1 H), 3,36-3,47 (m, 1 H), 3,65-3,78 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,86-3,99 (m, 1 H), 4,69-4,82 (m, 1 H), 5,28 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 5,54 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,94-7,99 (m, 2 H).

5 Ejemplo 9

RMN de ^1H (D_6 -DMSO): δ 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 3,68-3,77 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,89-3,98 (m, 1 H), 4,69-4,81 (m, 1 H), 5,27 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,52 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,66 (t, br, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,93-8,00 (m, 2 H).

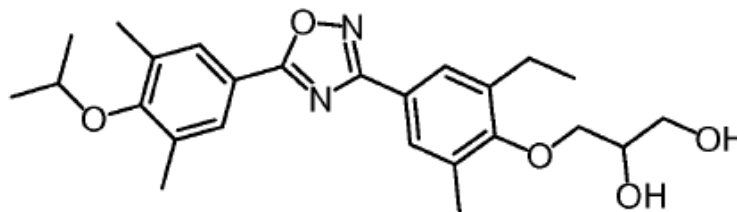
10 Ejemplo 10

a) A una mezcla de ácido de 4-isopropoxi-3,5-dimetil-benzoico (175 mg, 794 μmol), 4-aliloxi-N-hidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (165 mg, 792 μmol) y DIPEA (128 mg, 993 μmol) en DCM (10 ml), TBTU (321 mg, 1,00 mmol) se agregan a 0°C. La mezcla se agita a 0°C por 1 h, después a ta durante 5 h, antes de que se diluya con EA (100 ml) y se lave con Solución NaHCO_3 ac. sat. (2 x 30 ml). El extracto org. se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en dioxano (10 ml) y se agita a 90°C por 2 días. El disolvente se evapora y el residuo se seca para dar 3-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol crudo (346 mg); CL-EM: t_R = 1,25 min, $[\text{M}+1]^+ = 393,47$.

b) A una solución del 3-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol crudo (346 mg, 0.794 mmol) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (1 ml), se agrega NMO (535 mg, 3,96 mmol) y OsO_4 (36 mg, 4 μmol , solución al 2.5% en butanol). La mezcla se agita a ta durante 2 días antes de que se diluya con agua (50 ml) y se extrae con EA (100 ml, 2x50 ml). Los extractos org. combinados se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante CC en gel de sílice eluyendo con EA para dar 3-{4-[5-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propane-1,2-diol (175 mg) como un aceite incoloro que solidifica lentamente; CL-EM: t_R = 1,07 min, $[\text{M}+1]^+ = 427,19$, RMN de ^1H (D_6 -DMSO): δ 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 2,31 (s, 6 H), 2,33 (s, 6 H), 3,51 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,71 -3,78 (m, 1 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 4,31 (hept, J = 6,0 Hz), 4,64 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,96 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,84 (s, 2 H).

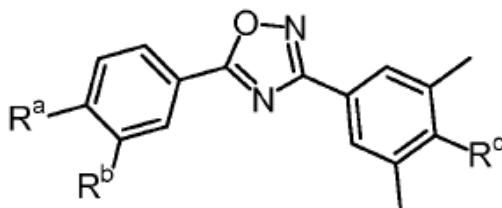
Ejemplo 11

30



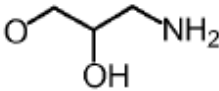
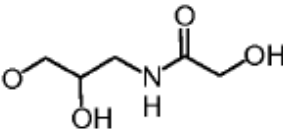
3-{2-Etil-4-[5-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol se prepara en analogía al ejemplo 10 a partir del ácido 4-isopropoxi-3,5-dimetil-benzoico y 4-aliloxi-3-etil-N-hidroxi-5-metil; CL-EM: t_R = 1,09 min, $[\text{M}+1]^+ = 441,25$.

Ejemplos 12 a 23



Los ejemplos siguientes se preparan en analogía a los ejemplos anteriores a partir de 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina y ya sea ácido 3-isopropoxi-4-metil-benzoico (Ejemplos 12 a 14), ácido 4-isobutilbenzoico (ejemplos 15 a 17), ácido 4-isobutil-3-metil-benzoico (ejemplos 18 a 20), o ácido 3-isobutilbenzoico (ejemplos 21 a 23):

Ejemplo	Preparado en analogía al Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	CL-EM t,(min) [M+H] ⁺	
12	1	metil	Iso-propoxi	OH	1,15	339,12
13	2	metil	Iso-propoxi		0,89	412,21
14	3	metil	Iso-propoxi		1,02	470,21
15	1	isobutil	H	OH	1,17	323,21
16	2	isobutil	H		0,91	396,33
17	3	isobutil	H		1,03	454,45
18	1	isobutil	metil	OH	1,18	337,23
19	2	isobutil	metil		0,93	410,06
20	3	isobutil	metil		1,06	468,21

21	1	H	isobutil	OH	1,13	323,14
22	2	H	isobutil		0,88	396,23
23	3	H	isobutil		1,00	454,18

Ejemplo 12

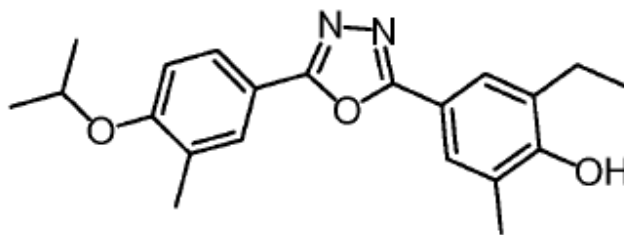
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H), 4,71 (hept, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,82 (s, 2 H).

5 Ejemplo 15

RMN de ^1H (D_6 -DSMO): δ 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,82-1,96 (m, 1 H), 2,24 (s, 6H), 2,55 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,65 (s, 2 H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 8,95 (s, 1 H).

Ejemplo 20

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,82-1,99 (m, 1 H), 2,35 (s, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 2,55 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,41 -3,57 (m, 2 H), 3,71-3,91 (m, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 7,04 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,83 (s, 2 H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz), 7,97 (s, 1 H).

Ejemplo 24

15 a) A una solución de ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzoico (1,35 g, 6,95 mmol) en cloroformo (20 ml), se agrega tionilcloruro (2,48 g, 20,9 mmol). La mezcla se refluja por 2 h antes de que los disolventes se extraigan en vacío para dar cloruro de ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzoico crudo; CL-EM: t_R = 1,0 min.

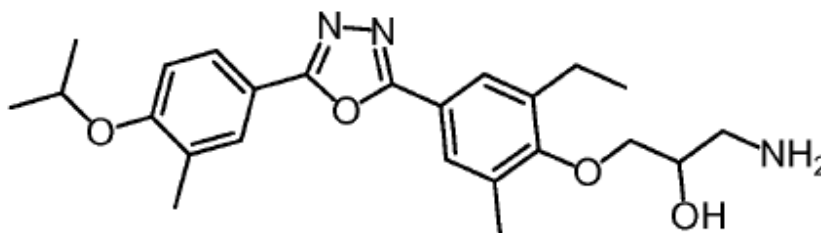
20 b) A una suspensión de hidrazida de ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,12 g, 3,95 mmol) en DCM (20 ml), se agrega trietilamina (500 mg, 4,94 mmol). La solución clara se enfría a 5°C antes de una solución de cloruro de ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzoico (700 mg, 3.29 mmol) en DCM (10 ml) se agregue gota a gota. La suspensión se agita a ta por 1 h antes de que se diluya con EA, se lava con HCl ac. 1N, seguido por agua, se seca con MgSO_4 , se filtra, se concentra y se seca para dar N'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,57 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 1,05 min, $[\text{M}+1]^+$ = 461,66.

25 c) Una solución de N'-(4-isopropoxi-3-metil-benzoil)-hidrazida del ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (1,57 g, 3,40 mmol) y reactivo de Burgess (1,06 g, 4,43 mmol) en THF (30 ml) se calienta a 110°C bajo irradiación de microondas por 3 min. La mezcla se enfría, diluido con dietil éter, se lava con agua, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para dar 2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-

fenil)-5(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,25 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,24$ min, $[M+1]^+ = 443,58$.

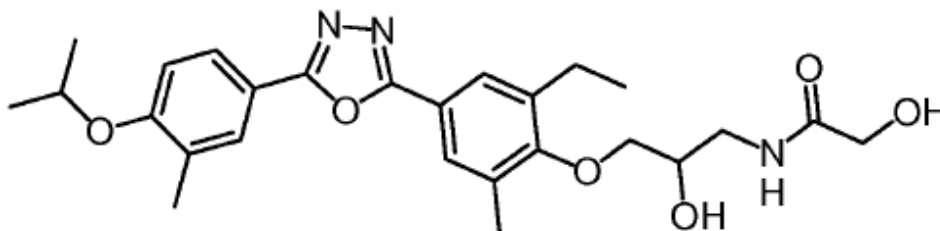
d) A una solución de 2-(4-benciloxi-3-etil-5-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,25 g, 2,82 mmol) en THF (10 ml), se agrega Pd/C (100 mg, paladio al 10%) en EtOH (10 ml). La mezcla se agita a t_R bajo 1 atmósfera de H_2 por 16 h antes de que el catalizador sea extraído por filtración. El filtrado se concentra y separado por CC en gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 a 1:1 para dar 2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol (0,79 g) como un sólido verdoso; CL-EM: $t_R = 1,12$ minutos, $[M+1]^+ = 353,17$, RMN de 1H (D_6 -DMSO): δ 9,02 (s a, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,72 (hept, J = 5,0⁹ Hz, 1H), 2,65 (q, J = 7,6 hertzios, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,31 (d, J = 5,9 hertzios, 6 H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 25



1-Amino-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol se prepara en analogía al ejemplo 2 a partir del 2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol; CL-EM: $t_R = 0,84$ min, $[M+1]^+ = 426,45$.

Ejemplo 26



N-(3{2-Etil-4-[5(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida se prepara en analogía al ejemplo 3 a partir del 1-amino-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol; CL-EM: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 484,24$.

Ejemplo 27: Ensayo de GTPyS para determinar los valores CE_{50}

Los análisis de unión de GTPyS se realizan en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μ l, utilizando preparaciones de membrana de células de CHO que expresan receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones del análisis son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de $MgCl_2$ (Fluka, 63064), BSA al 0.1% (Calbiochem, 126609), 1 μ M de GDP (sigma, G-7127), DMSO al 2.5% (Fluka, 41644), 50 pM de ^{35}S -GTPyS (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7.4. Los compuestos de la prueba se disuelven y se diluyen en DMSO al 100% y se preincuban a temperatura ambiente por 30 minutos en 150 μ l de la solución amortiguadora del análisis anterior, en ausencia de ^{35}S -GTPyS. Después de la adición de 50 μ l de ^{35}S -GTPyS, el análisis se incuba por 1 h a t_R . El análisis se termina por la transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1 H60) utilizando una cosechadora celular de Packard Biosciences, y las placas se lavan con 10 mM Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 helado (70%/30%), se secan, se sellan en el fondo y, después de la adición de 25 μ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, order# 6013621), se sellan en la tapa. ^{35}S -GTPyS unido a la membrana se mide con un contador TopCount de Packard Biosciences.

CE_{50} es la concentración del agonista que induce el 50% de la unión de ^{35}S -GTPyS máxima específica. La unión específica se determina restando la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa Multiscreen en presencia de 10 μ M de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el análisis.

La tabla 1 muestra el valor de CE_{50} de algunos compuestos de la presente invención. Los valores de EC_{50} fueron determinados de conformidad con el método descrito arriba:

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	$CE_{50}[nM]$
6	0,1
20	0,8

5 Ejemplo 28: Determinación de la eficacia *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) es determinada midiendo los linfocitos que circulan después de la administración oral de 3 hasta 30 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (I) a ratas Wistar machos normotensivos. Los animales son alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 h luz-oscuro, y tienen acceso libre alimento comercial para rata normal y agua potable. La sangre se recolecta antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. La sangre completa se somete a hematología utilizando el sistema de la hematología Advia (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

Todos los datos se presentan como promedio $\pm$ SEM. Los análisis estadísticos son realizados por el análisis de la variación (ANOVA) utilizando estadística (StatSoft) y el procedimiento de Student-Newman-Keuls para comparaciones múltiples. Se rechaza la hipótesis nula cuando $p < 0,05$.

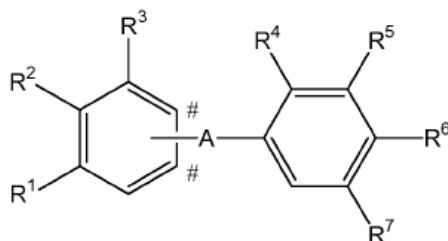
15 Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los conteos de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención a las ratas Wistar macho normotensivos con respecto a un grupo de animales tratados con el vehículo solamente.

Tabla 2:

Compuesto del ejemplo	Recuento de Linfocitos
9	$-70 \pm 2\%$

REIVINDICACIONES

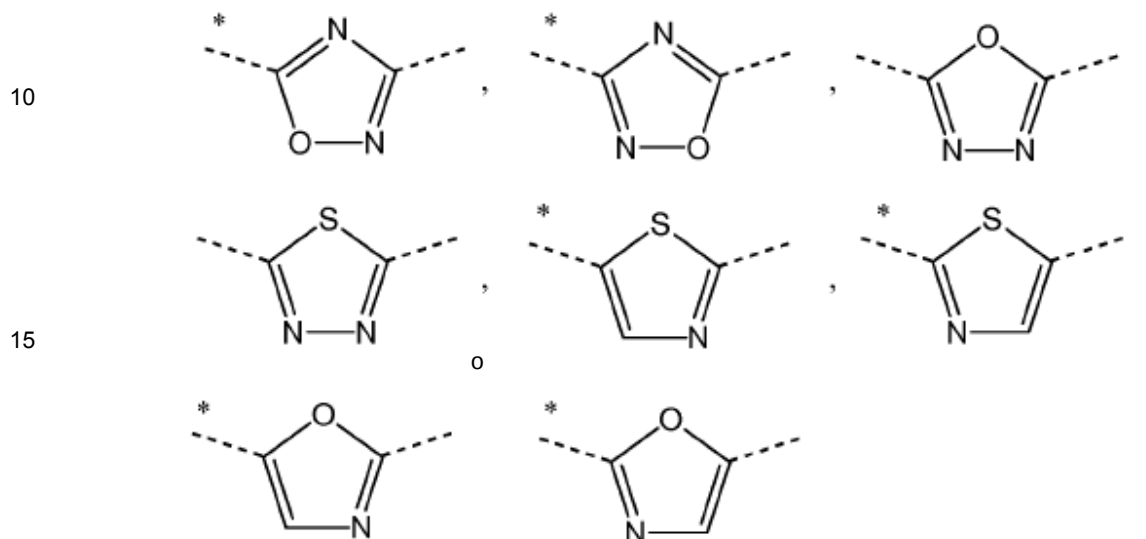
1. Un compuesto de Fórmula (I),



Fórmula(I)

5 en la que el símbolo # indica los dos átomos de carbono de la del anillo de fenilo portador de R^1 , R^2 y R^3 a cualquiera de las cuales el grupo a se puede unir; y en la que

A representa



20 en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de R^1 , R^2 , y R^3 ;

R^1 representa hidrógeno, alquil- C_{1-3} , fluoro, cloro, metoxi, o ciano;

R^2 representa alquil- C_{2-5} o alcoxi- C_{1-4} ;

25 R^3 representa hidrógeno, y en caso de que el grupo **A** esté unido a la posición para con respecto a R^2 del anillo fenilo de fórmula (I) portador de R^1 , R^2 y R^3 , R^3 además puede representar un grupo metilo;

R^4 representa hidrógeno, ;

R^5 representa metilo, etilo o metoxi;

30 R^6 representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHCOR}^{64}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$, hidroxil, hidroxil- C_{2-5} -alcoxi, di-(hidroxil- C_{1-4} -alquil)- C_{1-4} -alcoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxil-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{63}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{64}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{64}$;

R^{61} representa hidrógeno, alquil- 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^{62} representa hidrógeno, metilo, o etilo;

R^{63} representa alquil- C_{1-3} , metilamino, etilamino, o dimetilamino;

5 R^{64} representa hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etil, ó 2,3-dihidroxipropil;

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

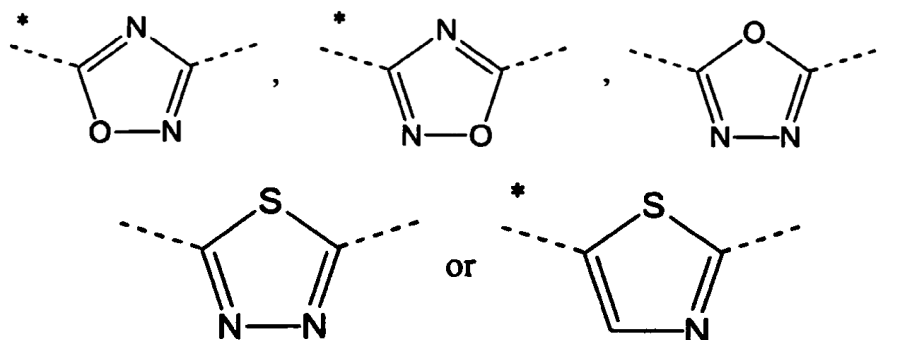
m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0, 1, ó 2; y

R^7 representa hidrógeno, alquil- C_{1-3} , o halógeno;

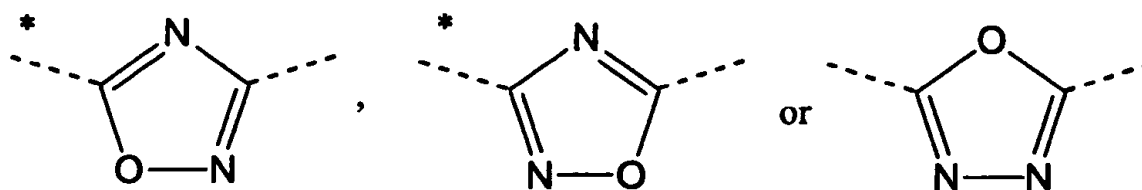
10 y sus sales.

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



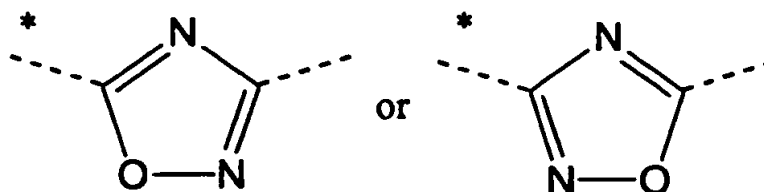
15 en las que los asteriscos indican el enlace que se une al anillo fenilo de la fórmula (I), portadores de R^1 , R^2 , y R^3 y sus sales.

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



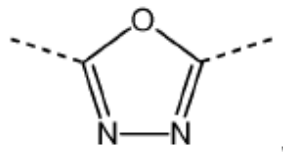
en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portadores de R^1 , R^2 , y R^3 , y sus sales.

20 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el que **A** representa



en las que los asteriscos indican el enlace que se une al anillo fenilo de la Fórmula (I) portadores de R^1 , R^2 , y R^3 , y sus sales.

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



y sus sales.

6. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R**¹ representa un grupo metilo, y sus sales.

7. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R**² representa n-propilo, n-butilo, isobutilo, isoamilo, propoxi o isopropoxi, y sus sales.

8. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R**² representa isobutilo o isopropoxi, y sus sales.

9. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que **R**³ representa hidrogeno y sus sales.

10. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R**⁶ representa -CH₂-(CH₂)_k-NR⁶¹R⁶², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -CH₂-(CH₂)_n-NHCOR⁶⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, hidroxil, hidroxil-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxil-alquil-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxil, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁶³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, y sus sales.

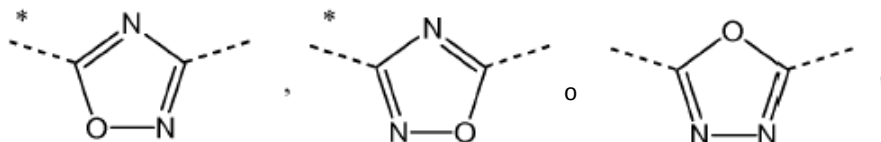
11. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R**⁶ representa hidroxil, hidroxil-alcoxi-C₂₋₅, di-(hidroxil-alquil-C₁₋₄)-alcoxi-C₁₋₄, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxil-3-metoxil-propoxil, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, y sus sales.

12. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R**⁶ representa 3-hidroxil-2-hidroximetil-propoxil, 2,3-dihidroxipropoxil, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, y sus sales.

13. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que **R**⁶ representa -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, y **R**⁶⁴ representa hidroximetil, y sus sales.

14. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el grupo **A** se une en la posición para con respecto a **R**² al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de **R**¹, **R**² y **R**³, y sus sales.

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



en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al anillo fenilo de la Fórmula (I) portador de **R**¹, **R**² y **R**³; **R**¹ representa metilo; **R**² representa isobutilo o isopropoxil; **R**³ representa hidrógeno; **R**⁴ representa hidrógeno o metoxil; **R**⁵ representa hidrógeno, metilo, etilo o metoxil; **R**⁶ representa 3-hidroxil-2-hidroximetil-propoxil, 2,3-dihidroxipropoxil, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴; y **R**⁷ representa hidrógeno, metilo, etilo o cloro; y sus sales.

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

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

2-hidroxil-N-((2S)-2-hidroxil-3-{4-[5-(4-isopropoxil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxil}-propil)-acetamida,

N-((2R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 N-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(3-isopropoxi-4-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(3-isopropoxi-4-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 5 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 2-hidroxi-N-((2S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida,
 10 N-((2R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 y
 N-((2S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
 y las sales de estos compuestos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 18. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, para su uso como un medicamento.

19. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, para su uso en un
 20 procedimiento de prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

20. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, para uso en un
 25 procedimiento de prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades de injerto contra huésped causadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveoretinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes postinfecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; cánceres sólido y metástasis de tumor.