

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 415**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/10** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2011 E 11715646 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2563783**

54 Título: **Derivados de 3-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-aryl-1,2,4-oxadiazol como moduladores de receptores de la esfingosina-1-fosfato**

30 Prioridad:

**27.04.2010 US 328395 P**

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

**29.10.2014**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**TAKEUCHI, JANET A.;  
CHOW, KEN y  
LI, LING**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 515 415 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

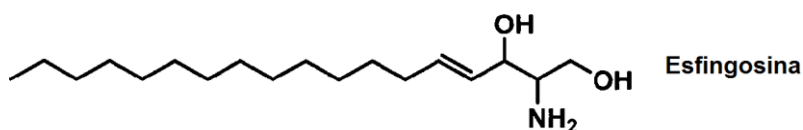
Derivados de 3-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-aryl-1,2,4-oxadiazol como moduladores de receptores de la esfingosina-1-fosfato.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos químicos como moduladores de receptores con utilidad terapéutica. Estos compuestos se pueden usar como moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. La presente invención se refiere específicamente a estos compuestos y a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a la modulación del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

**Antecedentes de la invención**

La esfingosina es un compuesto que tiene la estructura química mostrada en la estructura siguiente. Se sabe que diversos esfingolípidos, que tienen a la esfingosina como constituyente, están muy distribuidos por el cuerpo, incluyendo la superficie de membranas celulares de células del sistema nervioso.



Un esfingolípido es uno de los lípidos que tienen papeles importantes en el cuerpo. Una enfermedad denominada lipidosis está provocada por la acumulación de un esfingolípido específico en el cuerpo. Los esfingolípidos presentes sobre las membranas celulares tienen funciones en la regulación del crecimiento celular; participan en el desarrollo y diferenciación de las células; tienen funciones en los nervios; están involucrados en la infección y malignidades de las células; etc. Muchos de los papeles fisiológicos de los esfingolípidos aún están por esclarecer. Recientemente, se ha indicado la posibilidad de que la ceramida, un derivado de la esfingosina, tenga un papel importante en el mecanismo de transducción de la señalización celular, y se han presentado estudios acerca de su efecto sobre la apoptosis y el ciclo celular.

La esfingosina-1-fosfato es un metabolito celular importante, derivado de la ceramida que se sintetiza *de novo* como parte del ciclo de la esfingomielina (en células animales). También se ha encontrado en insectos, levaduras y plantas.

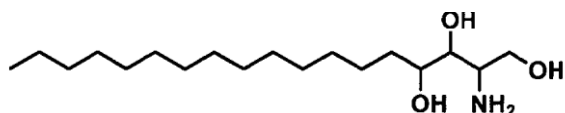
La enzima, ceramidasa, actúa sobre las ceramidas para liberar esfingosina, que es fosforilada por la esfingosina quinasa, una enzima ubicua en el citosol y en el retículo plasmático, para formar la esfingosina-1-fosfato. La reacción inversa también se puede producir por la acción de las esfingosina fosfatasa, y las enzimas actúan conjuntamente para controlar las concentraciones celulares del metabolito, concentraciones que siempre son bajas. En plasma, dichas concentraciones pueden alcanzar de 0,2 a 0,9  $\mu\text{M}$ , y el metabolito se encuentra asociado a las lipoproteínas, en particular las HDL. También cabe señalar que la formación de esfingosina-1-fosfato es una etapa esencial en el catabolismo de las bases esfingoides.

Al igual que sus precursores, la esfingosina-1-fosfato es una molécula mensajera potente que quizás funciona de forma única tanto intra- como inter-celularmente, pero con funciones muy diferentes respecto a las ceramidas y la esfingosina. El equilibrio entre estos diversos metabolitos de los esfingolípidos puede ser importante para la salud. Por ejemplo, dentro de la célula, la esfingosina-1-fosfato promueve la división celular (mitosis) en contraposición a la muerte celular (apoptosis), a la que inhibe. Intracelularmente, también funciona para regular la metabolización del calcio y el crecimiento celular en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares. La opinión actual parece sugerir que el equilibrio entre los niveles de esfingosina-1-fosfato y de ceramida y/o esfingosina en las células es crítico para su viabilidad. En común con los lisofosfolípidos, en particular el ácido lisofosfatídico, con el que tiene algunas similitudes estructurales, la esfingosina-1-fosfato ejerce muchos de sus efectos extracelulares a través de la interacción con cinco receptores específicos acoplados a la proteína G sobre la superficie celular. Éstos son importantes para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, la maduración vascular, el desarrollo cardíaco y la inmunidad, y para el movimiento celular dirigido.

La esfingosina-1-fosfato se almacena a concentraciones relativamente elevadas en las plaquetas humanas, que carecen de las enzimas responsables de su catabolismo, y se libera al torrente sanguíneo tras la activación de estímulos fisiológicos, tales como factores de crecimiento, citoquinas, y agonistas y antígenos de receptores. También puede tener un papel crucial en la agregación plaquetaria y la trombosis y pudiera agravar la enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la concentración relativamente elevada del metabolito en lipoproteínas de alta densidad (HDL) pudiera tener implicaciones beneficiosas para la aterogénesis. Por ejemplo, recientemente se ha sugerido que la esfingosina-1-fosfato, junto con otros lípidos tales como la esfingosilfosforilcolina y la lisosulfatida, son responsables de los efectos clínicos beneficiosos de las HDL al estimular la producción de una

potente molécula de señalización anti-aterogénica, el óxido nítrico, por parte del endotelio vascular. Además, al igual que el ácido lisofosfatídico, es un marcador para ciertos tipos de cánceres, y existen evidencias de que su papel en la división o proliferación celular puede tener alguna influencia en el desarrollo de cánceres. Actualmente estos son los temas que están atrayendo mayor interés entre los investigadores médicos, y se está investigando activamente el potencial para la intervención terapéutica en el metabolismo de la esfingosina-1-fosfato.

Los hongos y plantas tienen esfingolípidos y la esfingosina principal contenida en esos organismos tiene la fórmula descrita a continuación. Se sabe que estos lípidos tienen papeles importantes en el crecimiento celular de hongos y plantas, pero aún están por esclarecer los detalles de estos papeles.



Recientemente se ha sabido que los derivados de los esfingolípidos y sus compuestos relacionados presentan diferentes actividades biológicas mediante la inhibición o estimulación de las vías metabólicas. Estos compuestos incluyen inhibidores de la proteína quinasa C, inductores de la apoptosis, compuestos inmunosupresores, compuestos antifúngicos, y similares. Se espera que sustancias que tienen estas actividades biológicas sean compuestos útiles para diversas enfermedades.

La solicitud de patente internacional publicada número WO 2008/037476 describe de forma general derivados de oxadiazoles con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

La solicitud de patente internacional publicada número WO 2006/131336 describe de forma general oxadiazoles o isoxazoles policíclicos como ligandos del receptor S1P.

La solicitud de patente internacional publicada número WO 2009/151621 describe derivados sustituidos del ácido (1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-il-carboxílico útiles como agonistas de S1P1.

La síntesis de nuevos derivados de 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazol estructuralmente relacionados con los antagonistas no peptídicos del receptor de la angiotensina II (All) se describe en Synthesis (2003) número 6, páginas 899-905.

La solicitud de patente europea publicada nº EP 2.014.653 describe una nueva clase de derivados de ácidos dicarboxílicos a base de 3-fenil o 5-fenil-1,2,4-oxadiazol útiles como agonistas del receptor de S1P1, su proceso de preparación y su uso terapéutico.

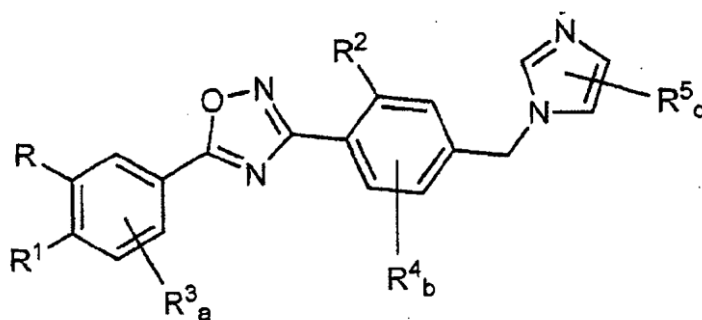
La solicitud de patente internacional publicada WO 2009/043890 describe compuestos de diariloxadiazol, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

### Sumario de la invención

La invención proporciona ciertos compuestos bien definidos que son útiles como moduladores de la esfingosina-1-fosfato. Como tales, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados a la modulación de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Los compuestos de la presente invención son nuevos compuestos que son moduladores de la esfingosina-1-fosfato potentes y selectivos. El término "modulador" como se usa en el presente documento, incluye pero no está limitado a: agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas inversos, agonistas parciales, y antagonistas parciales de receptores.

La presente invención describe nuevos derivados sustituidos de 3-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol como moduladores de los receptores S1P.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I** o una de sus sales o formas estereoisoméricas farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, iones bipolares y sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula I

en la que:

- 5 R es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>9</sup>, arilo o heterociclo;
- R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>13</sup>, arilo o heterociclo;
- 10 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno, arilo o heterociclo;
- R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>17</sup>, arilo o heterociclo;
- 15 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>21</sup>, arilo o heterociclo;
- R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>25</sup>, arilo o heterociclo;
- a es 0, 1, 2 o 3;
- b es 0, 1, 2 o 3;
- c es 0, 1, 2 o 3;
- R<sup>6</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- 20 R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>9</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>10</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- 25 R<sup>13</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>14</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>17</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- 30 R<sup>18</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>19</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>20</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>21</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>22</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- 35 R<sup>23</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;
- R<sup>24</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>; y
- R<sup>25</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.

40 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarbonados saturados monovalentes o divalentes que tienen restos lineales o ramificados o sus combinaciones y que contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) del alquilo puede estar sustituido con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, o con un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> divalente. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, amino, heterociclos, ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, ácido fosfórico. Normalmente, en este caso, los grupos alquilo son metilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo.

50 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o polivalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 5 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar sustituido con grupos alquilo C<sub>1-3</sub> o halógenos. Normalmente, en este caso, los grupos cicloalquilo son ciclopropilo y ciclohexilo.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo. Normalmente, en este caso, los grupos halógeno son cloro, bromo.

- 5 El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o combinaciones de al menos dos de ellos, que interrumpen la estructura del anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede estar saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede estar interrumpido por un C=O; el heteroátomo de S puede estar oxidado. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillos heterocíclicos pueden estar sustituidos con hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o halógenos. Normalmente, en este caso, los grupos heterocíclicos son oxadiazol, imidazol, 2-metilpiperidina.
- 10 El término "arilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono por la eliminación de un hidrógeno, que puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos -O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, nitrilo, C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, amino o hidroxilo. Normalmente, en este caso, el arilo es fenilo.
- 15 El término "hidroxilo" como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula "-OH".
- La fórmula "H", como se usa en el presente documento, representa un átomo de hidrógeno.
- La fórmula "O", como se usa en el presente documento, representa un átomo de oxígeno.
- 20 La fórmula "N", como se usa en el presente documento, representa un átomo de nitrógeno.
- La fórmula "S", como se usa en el presente documento, representa un átomo de azufre.
- 25 El término "nitrilo" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-CN".
- El término "dióxido de nitrógeno" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-NO<sub>2</sub>".
- El término "sulfóxido" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-S(O)".
- 30 El término "carbonilo" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-C(O)".
- El término "carboxilo" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-(CO)O".
- 35 El término "sulfonilo" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-SO<sub>2</sub>".
- El término "amino" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>".
- El término "ácido carboxílico" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-COOH".
- 40 El término "ácido fosfónico" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-P(O)(OH)<sub>2</sub>".
- El término "ácido sulfónico" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-SO<sub>2</sub>(OH)".
- 45 El término "ácido fosfórico" como se usa en el presente documento, representa un grupo con la fórmula "-OP(O)(OH)<sub>2</sub>".
- 50 Por lo general, R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>9</sup>, arilo o heterociclo. Normalmente R es H, nitrilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno o dióxido de nitrógeno. Preferentemente R es H, nitrilo, bromo, trifluorometilo, dióxido de nitrógeno, metilo o cloro.
- 55 Por lo general R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>13</sup>, arilo o heterociclo. Normalmente R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, OR<sup>10</sup>, o heterociclo. Preferentemente R<sup>1</sup> es isopropoxi, ciclopropoxi, isobutoxi o 2-metilpiperidin-1-ilo.
- 60 Por lo general R<sup>2</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno, arilo o heterociclo. Normalmente R<sup>2</sup> es H, halógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>. Preferentemente R<sup>2</sup> es H, metilo, trifluorometilo o cloro.
- Por lo general R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>17</sup>, arilo o heterociclo.
- 65 Por lo general R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>21</sup>, arilo o heterociclo.
- Por lo general R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>25</sup>, arilo o heterociclo.

## ES 2 515 415 T3

- Por lo general R<sup>6</sup> se selecciona entre H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>7</sup> se selecciona entre H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 5 Por lo general R<sup>8</sup> se selecciona entre H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>9</sup> se selecciona entre H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 10 Por lo general R<sup>10</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>. Normalmente R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>. Preferentemente R<sup>10</sup> es isopropilo, isobutilo, ciclohexilo o ciclopropilo.
- Por lo general R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 15 Por lo general R<sup>13</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>14</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 20 Por lo general R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>17</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 25 Por lo general R<sup>18</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>19</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 30 Por lo general R<sup>20</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>21</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>22</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 35 Por lo general R<sup>23</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general R<sup>24</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- 40 Por lo general R<sup>25</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.
- Por lo general a es 0, 1, 2 o 3. Normalmente a es 0.
- Por lo general b es 0, 1, 2 o 3. Normalmente b es 0.
- 45 Por lo general c es 0, 1, 2 o 3. Normalmente c es 0.
- En una realización preferida de la invención
- 50 R es H, nitrilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno o dióxido de nitrógeno; y
- R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, OR<sup>10</sup>, o heterociclo; y
- R<sup>2</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-10</sub>; y
- 55 a es 0; y
- b es 0; y
- 60 c es 0; y
- R<sup>10</sup> es isopropilo, isobutilo, ciclohexilo o ciclopropilo. En una realización más preferida de la invención
- R es H, nitrilo, bromo, trifluorometilo, dióxido de nitrógeno, metilo o cloro; y
- 65 R<sup>1</sup> es isopropoxi, ciclopropoxi, isobutoxi o 2-metilpiperdin-1-ilo; y

R<sup>2</sup> es H, metilo, trifluorometilo o cloro; y

a es 0; y

5 b es 0; y

c es 0; y

R<sup>10</sup> es isopropilo o ciclopropilo.

10 Compuestos de la invención son:

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

15 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

20 5-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-

[1,2,4]oxadiazol;

25 5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

30 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

35 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isobutoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

40 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

45 5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

50 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

55 5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol;

60 3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

5-[3-bromo-4-(ciclopropiloxi)fenil]-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

65 5-(3-bromo-4-isobutoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

5-{3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-isopropoxibenzonitrilo;

5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

5 3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

5-{3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo.

10

Compuestos preferidos de la invención son:

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

15 5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

20

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

25 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

30

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

35 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

40

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

5-{3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-isopropoxibenzonitrilo;

5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

45 3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol.

50

Algunos compuestos de Fórmula I y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en configuración R o S, dicha notación R y S que se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

55

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales y complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y no presentan efectos toxicológicos no deseados o presentan efectos mínimos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas salinas ácidas o básicas no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de Fórmula I.

60

La forma salina de adición ácida de un compuesto de Fórmula I que aparece en su forma libre como base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halohídrico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como por ejemplo, ácido acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, cítrico, metilsulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido fórmico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica

65

Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).



Los compuestos de Fórmula I y sus sales pueden estar en forma de solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

5 Con respecto a la presente invención, está previsto que la referencia a un compuesto o compuestos englobe este compuesto en cada una de sus formas isoméricas y sus mezclas posibles a menos que se haga referencia específicamente a una forma isomérica particular.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, está previsto que dichas formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o prevención de dolencias en las que es probable que haya un componente que implique los receptores de la esfingosina-1-fosfato.

15 En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Desvelados adicionalmente, se proporcionan métodos para el tratamiento de trastornos asociados a la modulación de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Dichos métodos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

25 Estos compuestos son útiles para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, con un espectro de dolencias y enfermedades que se alivian mediante la modulación de S1P: no limitado al tratamiento de retinopatía diabética, otras dolencias degenerativas de la retina, ojo seco, angiogénesis y heridas.

30 Las utilidades terapéuticas de los moduladores de S1P son en enfermedades oculares, tales como pero no limitado a: degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, edema de la retina, atrofia geográfica, neuropatía óptica glaucomatosa, coriorretinopatía, retinopatía hipertensiva, síndrome de isquemia ocular, prevención de la fibrosis inducida por la inflamación en la parte posterior del ojo, diversas enfermedades inflamatorias oculares incluyendo uveítis, escleritis, queratitis, y vasculitis retiniana; o enfermedades relacionadas con la barrera vascular sistémica tales como pero no limitado a: diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo lesión aguda de pulmón, su prevención, sepsis, metástasis tumoral, aterosclerosis, edemas pulmonares, y lesión pulmonar inducida por ventilación; o enfermedades autoinmunitarias e inmunosupresión tales como, pero no limitado a: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis, colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, lesión renal por isquemia/perfusión, hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica, y trasplante de órganos; o alergias y otras enfermedades inflamatorias tales como, pero no limitado a: urticaria, asma bronquial, y otras inflamaciones de las vías respiratorias que incluyen enfisema pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; o protección cardiaca tal como, pero no limitado a: lesión por reperfusión isquémica y aterosclerosis; o cicatrización de heridas, tales como, pero no limitado a: curación de heridas de cirugía cutánea cosmética sin cicatrices, cirugía ocular, cirugía gastrointestinal, cirugía general, lesiones orales, diversas lesiones mecánicas, por calor y quemaduras, prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento y del envejecimiento de la piel, y prevención de lesiones inducidas por radiación; o formación de hueso tal como, pero no limitado a: tratamiento de la osteoporosis y diversas fracturas óseas incluyendo cadera y tobillos; o actividad anti-nociceptiva tal como, pero no limitado a: dolor visceral, dolor asociado a neuropatía diabética, artritis reumatoide, dolor crónico de las articulaciones y de la rodilla, tendinitis, artrosis, dolores neuropáticos; o actividad neuronal del sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer, lesiones neuronales relacionadas con edad; o en el trasplante de órganos tales como trasplante renal, de córnea, de tejido cardíaco o adiposo.

50 Desvelados adicionalmente, se proporcionan métodos para el tratamiento de trastornos asociados a la modulación de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Dichos métodos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquiera de sus combinaciones, o de sus sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas  
55 y de sus isómeros individuales, enantiómeros, y diastereómeros farmacéuticamente aceptables.

60 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad ocular, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, edema de la retina, atrofia geográfica, neuropatía óptica glaucomatosa, coriorretinopatía, retinopatía hipertensiva, síndrome de isquemia ocular, prevención de la fibrosis inducida por la inflamación en la parte posterior del ojo, diversas enfermedades inflamatorias oculares incluyendo uveítis, escleritis, queratitis, y vasculitis retiniana; o enfermedades relacionadas con la barrera vascular sistémica, diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo lesión aguda de pulmón, su prevención, sepsis, metástasis tumoral, aterosclerosis, edemas pulmonares, y lesión pulmonar inducida por ventilación; o enfermedades autoinmunitarias e inmunosupresión tales como, pero no limitado a: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis  
65

múltiple, miastenia gravis, psoriasis, colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, lesión renal por isquemia/perfusión, hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica, y trasplante de órganos; o alergias y otras enfermedades inflamatorias, urticaria, asma bronquial, y otras inflamaciones de las vías respiratorias que incluyen enfisema pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; o protección cardiaca, lesión por reperfusión isquémica y aterosclerosis; o cicatrización de heridas, curación de heridas de cirugía cutánea cosmética sin cicatrices, cirugía ocular, cirugía gastrointestinal, cirugía general, lesiones orales, diversas lesiones mecánicas, por calor y quemaduras, prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento y del envejecimiento de la piel, y prevención de lesiones inducidas por radiación; o formación de hueso, tratamiento de la osteoporosis y diversas fracturas óseas incluyendo cadera y tobillos; o actividad anti-nociceptiva, dolor visceral, dolor asociado a neuropatía diabética, artritis reumatoide, dolor crónico de las articulaciones y de la rodilla, tendinitis, artrosis, dolores neuropáticos; o actividad neuronal del sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer, lesiones neuronales relacionadas con edad; o en el trasplante de órganos tales como trasplante renal, de córnea, de tejido cardíaco o adiposo.

La cantidad real del compuesto a administrar en un caso determinado estará determinada por un facultativo teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la dolencia, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa de la dolencia, y la vía de administración.

El paciente recibirá la administración del compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como comprimido, líquido, cápsula, polvos o similares, o pueden ser deseables o necesarias otras vías, en particular si el paciente padece náuseas. Dichas otras vías pueden incluir, sin excepción, vías de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un implante de *stent*, intratecal, intravítrea, tópica sobre el ojo, en la parte posterior del ojo, intramuscular, intravenosa, e intrarrectal. Además, las formulaciones puede estar diseñadas para la liberación retardada del compuesto activo durante un período de tiempo determinado, o el control cuidadoso de la cantidad de fármaco liberado en un momento determinado durante el transcurso del tratamiento.

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás principios de la formulación y no deletéreo para su receptor.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en forma de sólido, solución, emulsión, dispersión, micelas, liposomas, y similares, en la que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como principio activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención se pueden combinar, por ejemplo, con vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma de uso adecuada. Los vehículos que se pueden usar incluyen glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para su uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sacarina, agentes aromatizantes tales como pipermin, aceite de gaultheria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables también se pueden fabricar por métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; (2) agentes de granulación y desagregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas duras de gelatina en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas blandas de gelatina en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo y similares. Si fuera necesario se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

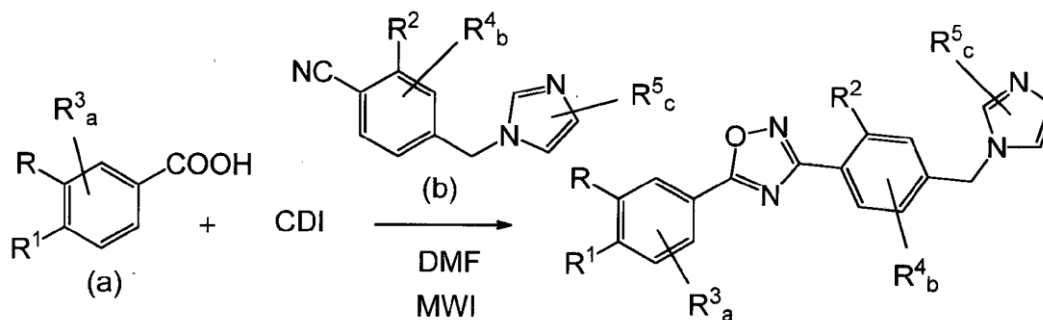
Puesto que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo exacto de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a discreción del facultativo.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles como medicamentos en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o el alivio de dolencias que son sensibles al tratamiento por agonistas o antagonistas funcionales de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Así, desvelados adicionalmente, se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno asociado a la modulación de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que desencadenará la respuesta biológica o médica en un sujeto que lo necesite buscada por el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

La presente invención también se refiere a procesos de preparación de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales conocidos por el experto en la materia de química orgánica sintética.

El esquema sintético expuesto a continuación ilustra cómo se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la invención. Los expertos en la materia serán capaces de modificar y/o adaptar rutinariamente el esquema siguiente para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la Fórmula I.



Fórmula I

A una solución de ácido benzoico (a) (1 mmol) en THF (8 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió derivado de imidazol (b) (1,1 mmol) y N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml); la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de horno microondas (MWI) y se calentó a 150 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La trituración o cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo) dio el compuesto correspondiente de Fórmula I.

#### Descripción detallada de la invención

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son únicamente

ilustrativas y explicativas y no restrictivas de la invención reivindicada. Como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

Será muy evidente para los expertos en la materia que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas enantioméricas y diastereoméricas. A menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también están dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos y farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotrópicos enriquecidos o diferentes de la relación natural tal como deuterio  $^2\text{H}$  (o D) en lugar de protio  $^1\text{H}$  (o H) o el uso de material enriquecido en  $^{13}\text{C}$  en lugar de  $^{12}\text{C}$  y similares. Se pueden emplear sustituciones similares para el N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar tanto en aspectos analíticos como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede incrementar la semi-vida *in vivo* al alterar el metabolismo (velocidad) de los compuestos de la invención. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con las preparaciones descritas para el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Como será evidente para los expertos en la materia, las formas isoméricas individuales se pueden obtener mediante la separación de sus mezclas de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoméricos, se puede emplear separación cromatográfica.

Los nombres de la IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos fueron generados con la ACD versión 8.

Los espectros de RMN se registraron en un Varian a 300 o 600 MHz y se obtuvieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con referencia al patrón interno de trimetilsililo o a la señal del disolvente residual.

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe su síntesis se adquirieron de proveedores de productos químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Ryan Scientific, Syn Chem, Chem-Impex, Aces Pharma, sin embargo, algunos intermedios conocidos, para los cuales se menciona el número de registro de CAS [nº CAS], se prepararon en nuestro laboratorio siguiendo procedimientos conocidos.

Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron por cromatografía súbita en columna usando un sistema disolvente en gradiente de metanol/diclorometano a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos se usaron las siguientes abreviaturas:

40	DMF	N,N-dimetilformamida
	NaOH	hidróxido sódico
	CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
	HCl	ácido clorhídrico
	CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
45	DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	Et <sub>2</sub> Zn	dietilcinc
	NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	THF	tetrahidrofurano
	[IrCl(cod)] <sub>2</sub>	di-μ-clorobis (1,5-ciclooctadieno)diiridio (I)
55	CICH <sub>2</sub> I	cloroyodometano

Los expertos en la materia serán capaces de modificar y/o adaptar de forma rutinaria los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierta por la Fórmula I.

Algunos compuestos de esta invención se pueden preparar de forma general en una etapa a partir de materiales de partida de la bibliografía disponibles en el mercado.

### **Ejemplo 1**

#### **Intermedio 1**

#### **4-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-metilbenzonitrilo**

A la suspensión de carbonato de potasio (2,16 g, 15,7 mmol) en THF a temperatura ambiente se le añadió imidazol (4,27 g, 62,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se le añadió 4-

(bromometil)-2-metilbenzonitrilo (CAS 1001055-64-6) (6,6 g, 31,4 mmol) y sometió a reflujo durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El carbonato de potasio se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano. La fase de diclorometano se lavó con agua (tres veces) y HCl (tres veces). A la fase combinada de HCl se le añadió carbonato sódico (sólido) y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La cromatografía en columna (10 % de metanol/acetato de etilo) dio **4-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-metilbenzonitrilo** (3,59 g, 58 %) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,42 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,95-7,02 (m, 3H), 7,48 (m, 2H).

### Ejemplo 2 Intermedio 2

#### 3-bromo-4-(viniloxi)benzoato de etilo

A una solución en tolueno (8 ml) de [IrCl(cod)]<sub>2</sub> (54 mg, 0,08 mmol) y carbonato sódico (506 mg, 4,8 mmol) se le añadió 3-bromo-4-hidroxibenzoato de etilo (CAS 37470-58-9) (1,95 g, 7,96 mmol) seguido de acetato de vinilo (1,5 ml, 15,9 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con éter húmedo. El sólido se filtró y se lavó con éter. La cromatografía en columna (3 % de acetato de etilo/hexano) dio **3-bromo-4-(viniloxi)benzoato de etilo** (1,77 g, 79 %) como un aceite amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,65-4,67 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 6,59-6,66 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,27 (s, 1H).

### Ejemplo 3 Intermedio 3

#### 3-bromo-4-ciclopropoxibenzoato de etilo

A una solución del **Intermedio 2** (500 mg, 1,76 mmol), ClCH<sub>2</sub>I (0,41 ml, 5,66 mmol) en dicloroetano (6 ml) a -5 °C se le añadió Et<sub>2</sub>Zn (2,3 ml, 1,2 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y se extrajo con éter. La fase de éter se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar **3-bromo-4-ciclopropoxibenzoato de etilo** (500 mg, 100 %) como un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,21 (s, 1H).

### Ejemplo 4 Intermedio 4

#### Ácido 4-3-bromo-ciclopropoxibenzoico

A una solución del **Intermedio 3** (2,2 g, 7,7 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió NaOH (2M, 20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo/hexano (1:5). Se añadió HCl a la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar **ácido 3-bromo-4-ciclopropoxibenzoico** (1,8 g, 90 %) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,28 (s, 1H).

### Ejemplo 5 Compuesto 1

#### 5-(3-bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol

A una solución del **Intermedio 4** de ácido benzoico (1 mmol) en THF (8 ml) se le añadió CDI (1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió benzonitrilo-4-(1H-imidazol-1-ilmetil) CAS 112809-54-8 (1,1 mmol) y DMF (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se transfirió a un vial de microondas y se calentó a 150 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La trituración o cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo) dieron **5-(3-bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol**.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,91-0,93 (m, 4H), 3,89-3,91 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27 -7,30 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,12-8,16 (m, 3H), 8,39 (s, 1H).

Los **Compuestos 2-6** se prepararon a partir de los ácidos benzoicos correspondientes y los derivados de imidazol correspondientes, de una manera similar al método descrito en el **Ejemplo 5** para el **Compuesto 1**. Los reactivos usados y los resultados se describen a continuación en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Nº de Compuesto	Nombre de la IUPAC	Reactivo(s)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm) para el Compuesto
2	5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Intermedio 1 Intermedio 4	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,91-0,93 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,39 (s, 1H)
3	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)- [CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 4-(1-metiletoxi)- 3-(trifluorometil)- [CAS 213598-16-4]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,42-1,44 (m, 6H), 4,76-4,80 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,41 (s, 1H)
4	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)- [CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 4-(2-metilpropoxi)- 3-(trifluorometil)- [CAS 1008769-62-7]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07-1,09 (m, 6H), 2,10-2,17 (m, 1H), 3,98-4,00 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 8,36-8,38 (m, 2H)
5	5-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)- [CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 4-(ciclohexiloxi)- 3-(trifluorometil)- [CAS 1008769-64-9]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,4-1,6 (m, 4H), 1,6-2,0 (m, 6H), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,14 (a, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,42 (s, 1H)
6	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Intermedio 1 Ácido benzoico, 4-(1-metiletoxi)- 3-(trifluorometil)- [CAS 213598-16-4]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,43-1,45 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,42 (s, 1H)

## Ejemplo 6

## Compuesto 7

## 5 3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol

La suspensión de ácido 4-isopropoxi-3-nitrobenzoico CAS 156629-52-6 (1,27 mmol), 4-benzonitrilo, (1H-imidazol-1-ilmetil) CAS 112809-54-8 (1,41 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,41 mmol) en tolueno (2 ml) y DMF (2 ml) en un vial de microondas se calentó a 180 °C durante 2-5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La MPLC (50 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido por recristalización (acetato de etilo/hexano) dio **3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol** (60 mg, 12 %) como un sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,41-1,43 (d, J = 5,86, 6H), 4,85-4,97 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 8,34-8,37 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

15 Los **Compuestos 8-17** se prepararon a partir de los ácidos benzoicos correspondientes y los derivados de imidazol correspondientes, de una manera similar al método descrito en el **Ejemplo 6** para el **Compuesto 7**. Los reactivos usados y los resultados se describen a continuación en la **Tabla 2**.

20

Tabla 2

Nº de Compuesto	Nombre de la IUPAC	Reactivo(s)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm) para el Compuesto
8	5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutoxi-benzonitrilo	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-ciano-4-(2-metilpropoxi)-[CAS 528607-60-5]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1,10-1,12 (d, J = 6,74, 6H), 2,16-2,21 (m, 1H), 4,03-4,05 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,80 (s,1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 8,39-8,44 (m, 2H)
9	5-(3-Bromo-4-isobutoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-bromo-4-(2-metilpropoxi)-[CAS 881583-05-7]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,09-1,11 (d, J = 6,74, 6H), 2,18-2,23 (m, 1H), 3,87-3,89 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,13 (s,1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,07-8,15 (m,3H), 8,39 (s, 1H)
10	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 4-(2-metilpropil)-[CAS 38861-88-0]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 0,89-0,91 (d, J = 6,45, 6H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,79 (s,1H), 8,01-8,08 (m, 4H)
11	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 4-(1-metiletoxi)-[CAS 13205-46-4]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39-1,41 (d, J = 5,86, 6H), 4,64-4,72 (m, 1H), 5,21 (s,2H), 6,94 (s, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,61 (s,1H), 8,12-8,17 (m, 4H)
12	5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-ciano-4-(1-metiletoxi)-[CAS 258273-31-3]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO) δ 1,36-1,38 (d, J = 5,86, 6H), 4,94-4,98 (m, 1H), 5,31 (s,2H), 6,93 (s, 1H), 7,22 (s,1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,78 (s,1H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,47 (s,1H)
13	5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo	Intermedio 1 Ácido benzoico, 3-ciano-4-(1-metiletoxi)-[CAS 258273-31-3]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,47-1,49 (d, J = 5,86, 6H), 2,65 (s, 3H), 4,73-4,80 (m,1H), 5,17 (s, 2H), 6,94 (s,1H), 7,11-7,13 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 8,06-8,08 (m,1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,41 (s, 1H)
14	5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-[CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-bromo-4-(1-metiletoxi)-[CAS 213598-20-0]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,46 (d, J = 5,86, 6H), 4,69-4,73 (m, 1H), 5,21 (s,2H), 6,95 (s, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,65 (s,1H), 8,08-8,16 (m, 3H), 8,41 (s, 1H)
15	5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Intermedio 1 Ácido benzoico, 3-bromo-4-(1-metiletoxi)-[CAS 213598-20-0]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,46 (d, J = 5,86, 6H), 2,65 (s, 3H), 4,67-4,75 (m,1H), 5,17 (s, 2H), 6,94 (s,1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,64 (s,1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,41 (s, 1H)

Nº de Compuesto	Nombre de la IUPAC	Reactivo(s)	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm) para el Compuesto
16	5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)- [CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-cloro-4-(1-metiletoxi)- [CAS 213598-07-3]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,44-1,46 (d, J = 5,86, 6H), 4,70-4,73 (m, 1H), 5,21 (s,2H), 6,94 (s, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,64 (s,1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 8,23 (s,1H)
17	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Benzonitrilo, 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)- [CAS 112809-54-8] Ácido benzoico, 3-metil-4-(1-metiletoxi [CAS 856165-81-6]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1,37-1,39 (d, J = 6,15, 6H), 2,25 (s, 3H), 4,73-4,77 (m,1H), 5,32 (s, 2H), 7,02 (s,1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,38-7,41 (m,2H), 7,80 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,09-8,12 (m,2H)
18	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Intermedio 1 Ácido benzoico, 3-metil-4-(1-metiletoxi [CAS 856165-81-6]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (d, J = 5,86, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,65-4,69 (m, 1H), 5,17 (s,2H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,63 (s,1H), 8,01-8,08 (m, 3H)
19	3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	Intermedio 1 Ácido benzoico, 4-(1-metiletoxi)- 3-nitro- [CAS 156629-52-6]	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,46-1,48 (d, J = 5,86, 6H), 2,66 (s, 3H), 4,79-4,85 (m,1H), 5,18 (s, 2H), 6,94 (s,1H), 7,12-7,14 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,63 (s,1H), 8,06-8,09 (m, 1H), 8,29-8,33 (m, 1H), 8,62-8,64 (m, 1H)

#### Datos biológicos:

- 5 Los nuevos compuestos se sintetizaron y se sometieron a ensayo para la actividad S1P1 usando el ensayo de unión de GTP  $\gamma^{35}\text{S}$ . Estos compuestos se pueden evaluar por su capacidad para activar o bloquear la activación del receptor S1P1 humano en células que expresan de forma estable el receptor S1P1. La unión de GTP  $\gamma^{35}\text{S}$  se midió en medio que contiene (mM) HEPES 25, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10, NaCl 100, ditiotreitól 0,5, 0,003 % de digitonina, GTP  $\gamma^{35}\text{S}$  0,2 nM, y 5  $\mu\text{g}$  de proteína de membrana en un volumen de 150  $\mu\text{l}$ . Los compuestos de ensayo se incluyeron en el intervalo de concentración de 0,08 a 5000 nM a menos que se indique lo contrario. Las membranas se incubaron con 5'-adenililimidodifosfato 100  $\mu\text{M}$  durante 30 min, y posteriormente con GDP 10  $\mu\text{M}$  durante 10 min en hielo. Las soluciones de fármacos y la membrana se mezclaron, y a continuación las reacciones se iniciaron mediante la adición de GTP  $\gamma^{35}\text{S}$  y se dejaron proseguir durante 30 min a 25 °C. Las mezclas de reacción se filtraron a través de filtros Whatman GF/B al vacío, y se lavaron tres veces con 3 ml de tampón enfriado en hielo (HEPES 25, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 y NaCl 100). Los filtros se secaron y se mezclaron con líquido de centelleo, y se sometieron a recuento para la actividad  $^{35}\text{S}$  usando un contador  $\beta$ . La unión de GTP  $\gamma^{35}\text{S}$  inducida por el agonista se obtuvo al restar la unión en ausencia de agonista. Los datos de unión se analizaron usando un método de regresión no lineal. En el caso del ensayo del antagonista, la mezcla de reacción contenía S1P 10 nM en presencia del antagonista de ensayo a concentraciones que oscilan entre 0,08 y 5000 nM.

Datos biológicos: Actividad Intrínseca	S1P1 GTP $\gamma^{35}\text{S}$ CE <sub>50</sub> (nM)	% de estimulación de S1P1 a 5 $\mu\text{M}$ (%)
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	543	79,8
5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo	3,31	94,6
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	998	72,2
5-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	149	91,8
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	0,51	95,6
5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	2,79	99,8



Datos biológicos: Actividad Intrínseca	S1P1 GTPγ <sup>35</sup> S CE <sub>50</sub> (nM)	% de estimulación de S1P1 a 5 μM (%)
5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	0,92	93,9
5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutoxi-benzonitrilo	62	75,9
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	453	92,8
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	10,3	133
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	3,24	118
5-(3-Bromo-4-isobutoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	28,6	86,2
5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo	4,76	96,4
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	8,98	102
5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	19,6	109
5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	14,4	99,9
5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	32	96
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	3,38	95,5
3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	19,8	94,6
5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo	5,22	97,6
5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol	102	100
3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol	-	7,4
3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	62,4	80,9
3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol	6,37	79,4
5-[3-bromo-4-(ciclopropiloxi)fenil]-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	119	89,6
5-(3-bromo-4-isobutoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	144	98,3
5-[3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-isopropoxibenzonitrilo	4,56	94,9
5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	29,7	102
3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	3,55	79,6
3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol	8,79	92,3
5-[3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo	130	99,9

### Ensayo de linfopenia en ratones

- 5 Los fármacos de ensayo se prepararon en una solución que contiene el 3 % (p/v) de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) y el 1 % de DMSO a una concentración final de 1 mg/ml, y se inyectaron por vía subcutánea a ratones C57BL6 hembra (Charles Rivers) de 20-25 g de peso a una dosis de 10 mg/kg. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción de la piel submandibular con una lanceta para animales Goldenrod a las 5, 24, 48, 72, y 96 horas después de la aplicación del fármaco. La sangre se recogió en Microvettes (Sarstedt) que contienen sal tripotásica de EDTA. Los linfocitos en las muestras de sangre se cuentan usando un sistema de hematología para múltiples especies, Hemavet HV950FS (Drew Scientific Inc.) (Hale, J. y col. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14 (2004)
- 10

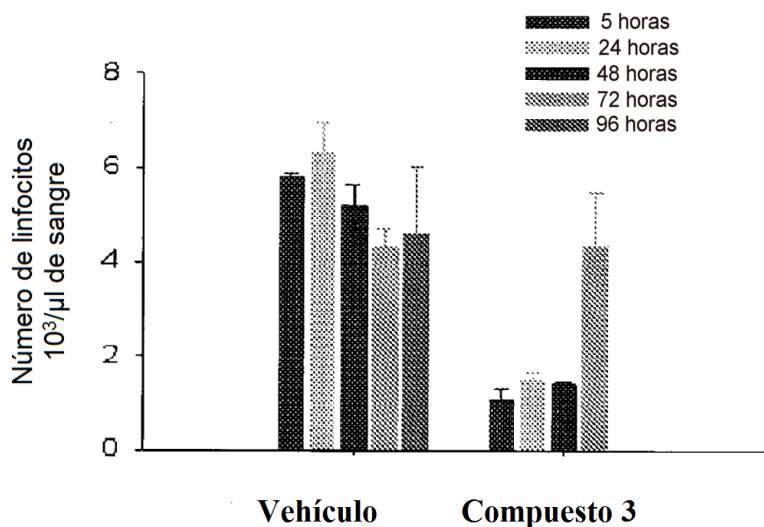
3351).

Se empleó un ensayo de linfopenia en ratones; como se ha descrito previamente, para medir el agotamiento de linfocitos sanguíneos *in vivo* después de suministrar 3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol, Compuesto 3, y 5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol, Compuesto 16. Estos agonistas (o moduladores) de S1P son útiles para enfermedades relacionadas con la S1P, y se ejemplifican por la linfopenia en respuesta *in vivo*. En general, los fármacos de ensayo del Compuesto 3 y 16 se prepararon en una solución que contiene el 3 % (p/v) de 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD) y el 1 % de DMSO a una concentración final de 1 mg/ml, y se inyectaron por vía subcutánea a ratones C57BL6 hembra (Charles Rivers) de 20-25 g de peso a una dosis de 10 mg/kg. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción de la piel submandibular con una lanceta para animales Goldenrod a las 5, 24, 48, 72, y 96 horas después de la aplicación del fármaco. La sangre se recogió en Microvettes (Sarstedt) que contienen sal tripotásica de EDTA. Los linfocitos en las muestras de sangre se cuentan usando un sistema de hematología Multispecies Hemavet HV950FS (Drew Scientific Inc.). Los resultados se muestran en las siguientes figuras a continuación que representan el recuento de linfocitos rebajado después de 5 horas (<1 número de linfocitos  $10^3/\mu\text{l}$  de sangre).

Linfopenia inducida por agonistas de S1P1 en ratones: paso del tiempo (10 mg/kg ip)

Compuesto 3: 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometilfenil)[1,2,4]oxadiazol

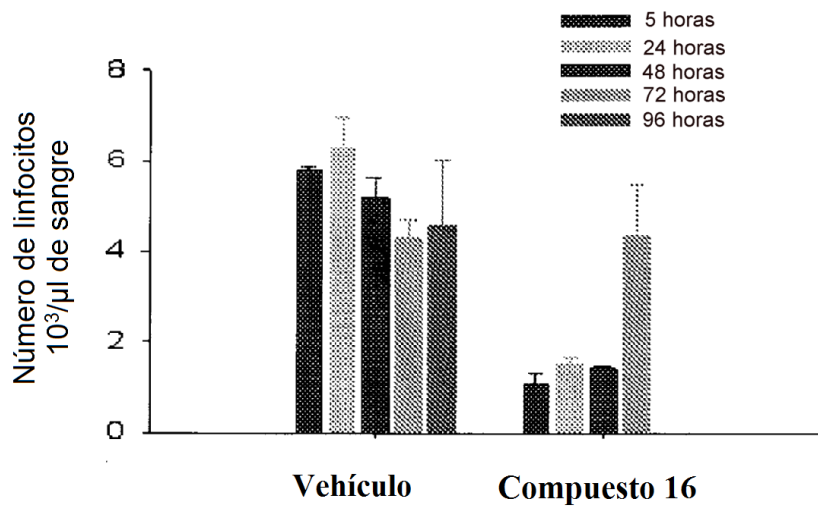
**Linfopenia inducida  
por agonistas de S1P1 en ratones (10 mg/kg)  
(5, 24, 48, 72, y 96 horas)**



Linfopenia inducida por agonistas de S1P1 en ratones: paso del tiempo (10 mg/kg ip)

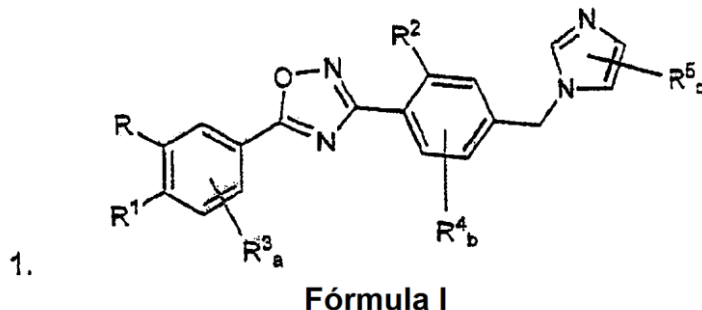
Compuesto 16: 5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol

**Linfopenia inducida  
por agonistas de S1P1 en ratones (10 mg/kg)  
(5, 24, 48, 72, y 96 horas)**



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I, sus enantiómeros individuales, diastereoisómeros individuales, e isómeros geométricos individuales, tautómeros individuales o sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 5 en la que:  
 R es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>9</sup>, arilo o heterociclo;  
 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>10</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>13</sup>, arilo o heterociclo;  
 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno, arilo o heterociclo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>17</sup>, arilo o heterociclo;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>18</sup>, NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>21</sup>, arilo o heterociclo;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, halógeno, nitrilo, dióxido de nitrógeno, C(O)R<sup>25</sup>, arilo o heterociclo;  
 a es 0, 1, 2 o 3;  
 b es 0, 1, 2 o 3;  
 c es 0, 1, 2 o 3;  
 R<sup>6</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>9</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>10</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>12</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>13</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>14</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>17</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>18</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>19</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>20</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>21</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>22</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>23</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>;  
 R<sup>24</sup> es H o alquilo C<sub>1-10</sub>; y  
 R<sup>25</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -OH, -O-cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, -O-alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-10</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

R es H, nitrilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, halógeno o dióxido de nitrógeno; y

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, OR<sup>10</sup>, o heterociclo; y

R<sup>2</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1-10</sub>; y

a es 0; y

b es 0; y

c es 0; y

R<sup>10</sup> es isopropilo, isobutilo, ciclohexilo o ciclopropilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que:

R es H, nitrilo, bromo, trifluorometilo, dióxido de nitrógeno, metilo o cloro; y

R<sup>1</sup> es isopropoxi, ciclopropoxi, isobutoxi o 2-metilpiperdin-1-ilo; y

R<sup>2</sup> es H, metilo, trifluorometilo o cloro; y

a es 0; y

b es 0; y

c es 0; y

5 R<sup>10</sup> es isopropilo o ciclopropilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

10 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

15 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isobutoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

20 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

25 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol;

30 3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

5-[3-bromo-4-(ciclopropiloxi)fenil]-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

5-(3-bromo-4-isobutoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

5-[3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-isopropoxibenzonitrilo;

35 5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

5-[3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo.

40 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

45 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

50 5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;

55 5-[3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-isopropoxibenzonitrilo;

5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol.

60 6. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto se selecciona entre:

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

65 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;

3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isobutoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;

- 5-(4-Ciclohexiloxi-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isobutoxi-benzonitrilo;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-(3-Bromo-4-isobutoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-nitro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-(3-Bromo-4-ciclopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-metil-fenil)-5-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 5-[3-(4-Imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-isopropoxi-benzonitrilo;  
 5-(3-Bromo-4-isopropoxi-fenil)-3-(4-imidazol-1-ilmetil-2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol;  
 3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol;  
 3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;  
 3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;  
 5-[3-bromo-4-(ciclopropiloxi)fenil]-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;  
 5-(3-bromo-4-isobutoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;  
 5-[3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-isopropoxibenzonitrilo;  
 5-(3-bromo-4-isopropoxifenil)-3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;  
 3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;  
 3-[2-cloro-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(4-isopropoxi-3-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol;  
 5-[3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo.
8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado a la modulación del receptor de la esfingosina-1-fosfato en un mamífero.
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad se selecciona entre enfermedades oculares, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, edema de la retina, atrofia geográfica, neuropatía óptica glaucomatosa, coriorretinopatía, retinopatía hipertensiva, síndrome de isquemia ocular, prevención de la fibrosis inducida por la inflamación en la parte posterior del ojo, diversas enfermedades inflamatorias oculares incluyendo uveítis, escleritis, queratitis, y vasculitis retiniana; o enfermedades relacionadas con la barrera vascular sistémica, diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo lesión aguda de pulmón, su prevención, sepsis, metástasis tumoral, aterosclerosis, edemas pulmonares, y lesión pulmonar inducida por ventilación; o enfermedades autoinmunitarias e inmunosupresión, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, miastenia gravis, psoriasis, colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, lesión renal por isquemia/perfusión, hipersensibilidad de contacto, dermatitis atópica, y trasplante de órganos; o alergias y otras enfermedades inflamatorias, urticaria, asma bronquial, y otras inflamaciones de las vías respiratorias que incluyen enfisema pulmonar y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; o protección cardiaca, lesión por reperfusión isquémica y aterosclerosis; o cicatrización de heridas, tales como, pero no limitado a: curación de heridas de cirugía cutánea cosmética sin cicatrices, cirugía ocular, cirugía gastrointestinal, cirugía general, lesiones orales, diversas lesiones mecánicas, por calor y quemaduras, prevención y tratamiento del fotoenvejecimiento y del envejecimiento de la piel, y prevención de lesiones inducidas por radiación; o formación de hueso, tratamiento de la osteoporosis y diversas fracturas óseas incluyendo cadera y tobillos; o actividad anti-nociceptiva, dolor visceral, dolor asociado a neuropatía diabética, artritis reumatoide, dolor crónico de las articulaciones y de la rodilla, tendinitis, artrosis, dolores neuropáticos; o actividad neuronal del sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer, lesiones neuronales relacionadas con edad; o en el trasplante de órganos tales como trasplante renal, de córnea, de tejido cardíaco o adiposo.
10. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que, el mamífero es un ser humano.