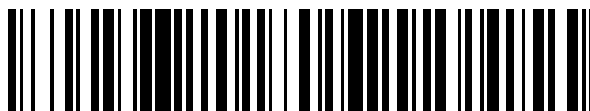


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 256**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011** **E 11736263 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2595969**

54 Título: **Compuestos de 3-fenil-1,2,4-oxadiazol sustituidos**

30 Prioridad:

20.07.2010 US 365923 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DAS, JAGABANDHU;
KOO, SOO SUNG;
SRIVASTAVA, ANURAG;
MOQUIN, ROBERT V. y
WATTERSON, SCOTT H.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 256 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

Compuestos de 3-fenil-1,2,4-oxadiazol sustituidos

La presente invención se refiere en general a compuestos de 3-fenil-1,2,4-oxadiazol sustituidos útiles como agonistas de S1P₁. En el presente documento se proporcionan compuestos de 3-fenil-1,2,4-oxadiazol, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso. La invención además pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con el agonismo de S1P₁, tales como las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades vasculares.

Se ha demostrado que la esfingosina-1-fosfato (S1P) induce muchos efectos celulares, incluyendo los que dan como resultado la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la morfología celular, la invasión de células tumorales, la quimiotaxis de células endoteliales y leucocitaria, la angiogénesis de las células endoteliales *in vitro*, y el tráfico de linfocitos. Los receptores de S1P son, por lo tanto, buenas dianas para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas tales como la inhibición del crecimiento tumoral, de enfermedades vasculares y enfermedades autoinmunitarias. S1P señala a las células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a proteínas G denominados S1P₁ o S1P₁, S1P₂ o S1P₂, S1P₃ o S1P₃, S1P₄ o S1P₄, y S1P₅ o S1P₅ (originalmente denominados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6, y EDG-8, respectivamente).

La S1P es importante para el cuerpo humano completo ya que también es un regulador principal de los sistemas vascular e inmunitario. En el sistema vascular, S1P regula la angiogénesis, la estabilidad vascular y la permeabilidad. En el sistema inmunitario, la S1P se reconoce como un regulador principal del tráfico de las células T y B. La interacción de S1P con su receptor S1P₁ es necesaria para la salida de las células inmunitarias de los órganos linfoides (tales como el timo y los ganglios linfáticos) a los vasos linfáticos. Por lo tanto, se mostró que la modulación de los receptores de S1P era crítica para la inmunomodulación, y los moduladores del receptor de S1P son nuevos agentes inmunosupresores.

El receptor S1P₁ se expresa en una serie de tejidos. Es el miembro de la familia que se expresa predominantemente en linfocitos y desempeña un papel importante en el tráfico de linfocitos. La regulación negativa del receptor S1P₁ interrumpe la migración de los linfocitos y su alojamiento en diversos tejidos. Esto da como resultado el secuestro de los linfocitos en los órganos linfoides, disminuyendo de este modo el número de linfocitos circulantes que son capaces de migrar a los tejidos afectados. Por lo tanto, el desarrollo de un agente del receptor S1P₁ que suprima la migración de los linfocitos a los sitios diana que se asocian con procesos autoinmunitarios e inflamatorios aberrantes podría ser eficaz en una serie de estados patológicos autoinmunitarios e inflamatorios.

Entre estos 5 receptores de S1P, S1P₁ tiene una distribución ampliamente diseminada y es muy abundante en las células endoteliales donde este funciona en concierto con S1P₃ para regular la migración celular, la diferenciación y la función de barrera. La inhibición de la recirculación linfocitaria mediante la modulación no selectiva del receptor de S1P produce la inmunosupresión clínica previniendo el rechazo a trasplantes, pero dicha modulación también da como resultado bradicardia transitoria. Los estudios han mostrado que la actividad de S1P₁ se correlaciona significativamente con el empobrecimiento de los linfocitos circulantes. Por el contrario, no se requiere agonismo del receptor S1P₃ para su eficacia. En cambio, la actividad de S1P₃ desempeña un papel significativo en la toxicidad aguda observada de los agonistas no selectivos del receptor de S1P, dando como resultado efectos cardiovasculares no deseados, tales como bradicardia e hipertensión. (Véase, por ejemplo, Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3501 (2004); Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839 (2004); Anliker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:20555 (2004); Mandala *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:758 (2004)).

Un ejemplo de agonista de S1P₁ es FTY720. Se ha demostrado que este compuesto inmunosupresor, FTY720, (JPI 1080026-A) reduce los linfocitos circulantes en animales y seres humanos, y que tiene actividad moduladora en modelos animales de rechazo a trasplantes y trastornos inmunitarios. El uso de FTY720 en seres humanos ha sido eficaz en la reducción de la tasa de rechazo orgánico en trasplante renal humano y en el aumento de la tasa de remisión en la esclerosis múltiple remitente recidivante (véase Brinkman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277:21453 (2002); Mandala *et al.*, *Science*, 296:346 (2002); Fujino *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:45658 (2003); Brinkman *et al.*, *Am. J. Transplant.*, 4:1019 (2004); Webb *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 153:108 (2004); Morris *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 35:3570 (2005); Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308 (2005); Kahan *et al.*, *Transplantation*, 76:1079 (2003); y Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)). Con posterioridad a su descubrimiento, se ha establecido que FTY720 es un profármaco, que se fosforila *in vivo* por cinasas de esfingosina en un agente más activo biológicamente que tiene actividad agonista sobre los receptores S1P₁, S1P₃, S1P₄, y S1P₅. Es esta actividad sobre la familia de los receptores de S1P la que es responsable en gran medida de los efectos farmacológicos de FTY720 en animales y seres humanos.

Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 da como resultado bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)). Comúnmente, se cree que la bradicardia observada se debe al agonismo en el receptor S1P₃. Esta conclusión se basa en una serie de experimentos basados en células y animales. Estos incluyen el uso de animales *knockout* de S1P₃ que, a diferencia de los ratones de tipo

silvestre, no muestran bradicardia después de la administración de FTY720 y del uso de compuestos selectivos de S1P₁. (Hale *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3501 (2004); Sanna *et al.*, J. Biol. Chem., 279:13839 (2004); y Koyrakh *et al.*, Am. J. Transplant., 5:529 (2005)).

Las siguientes solicitudes han descrito compuestos como antagonistas de S1P₁: documento WO 03/061567 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 2005/0070506), documento WO 03/062248 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 7.351.725), documento WO 03/062252 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 7.479.504), documento WO 03/073986 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 7.309.721), documento WO 03/105771, documento WO 05/058848, documento WO 05/000833, documento WO 05/082089 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 2007/0203100), documento WO 06/047195, documento WO 06/100633, documento WO 06/115188, documento WO 06/131336, documento WO 2007/024922, documento WO 07/109330, documento WO 07/116866, documento WO 08/023783 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 2008/0200535), documento WO 08/029370, documento WO 08/114157, documento WO 08/074820, documento WO 09/043889, documento WO 09/057079, documento WO 2010/033701 y Publicación de Patente de EE.UU. N° 6.069.143. Véase también Hale *et al.*, J. Med. Chem., 47:6662 (2004) y Xiang *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(15):4550-4 (2010).

Sigue habiendo una necesidad de compuestos útiles como agonistas de S1P₁.

Los solicitantes han descubierto potentes compuestos que tienen actividad como agonistas de S1P₁. Se proporcionan estos compuestos para que sean útiles como agentes farmacéuticos con la actividad, la biodisponibilidad, el índice terapéutico deseado y los valores de toxicidad deseables que son importantes para su aplicación farmacológica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos 3-fenil-1,2,4-oxadiazol, que son útiles como moduladores de actividad S1P₁, que incluyen estereoisómeros y sales de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros y sales de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor S1P₁ acoplado a proteína G, comprendiendo el método administrar a un paciente mamífero un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

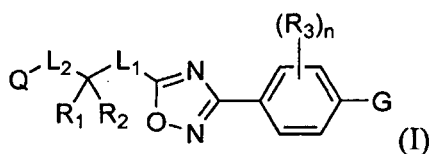
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones relacionadas con el receptor S1P₁, tales como, enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos son agonistas S1P₁. Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden dichos compuestos pueden usarse en el tratamiento, prevención o curación de diversas afecciones relacionadas con el receptor S1P₁, a la vez que se reducen o minimizan los efectos secundarios debido a la actividad de S1P₃. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o ralentizando la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como, enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Descripción detallada

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



o un estereoisómero o una sal del mismo, en la que:

- (i) R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1 - C_4 ; o
(ii)

R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, cicloalquilo C_{3-7} y un hetrocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a ;

L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

- (a) un enlace,
(b) $-(CR_bR_b)_{1-4}-$,
(c) $-(CH_2)_{0-3}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-3}$ y/o
(d) $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3}-$ o $-(CH_2)_{0-3}S(CH_2)_{1-3}-$;

Q es:

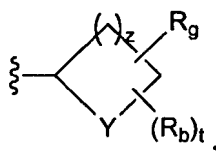
- (a) H o alquilo C_{1-6} ; o
(b) fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} , $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-NHC(O)O$ (alquilo C_{1-3}), $-NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-3}) y/o $-S$ (alquilo C_{1-3});

con la condición de que si Q es H o alquilo C_{1-6} , entonces L_1 es $-(CR_bR_b)_{1-4}-$, L_2 es un enlace y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

cada R_3 es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-3}) y/o $-S$ (alquilo C_{1-3});

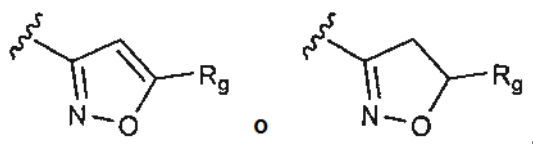
G es:

- (a) $-(CR_eR_e)_aOH$, $-(CR_eR_e)_aC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_aCN$, $-(CR_eR_e)_aNH_2$, $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_aOH$ o $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_aOP(O)(OH)_2$;
(b) $-(CR_eR_e)_bNR_f(CR_eR_e)_bC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_bC(O)NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$, o $-(CR_eR_e)_bS(O)_2NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$;
(c) $-O(CR_eR_e)_aOH$, $-O(CR_eR_e)_aNH_2$ o $-O(CR_eR_e)_aCH(NH_2)(CR_eR_e)_bC(O)OH$;
(d)

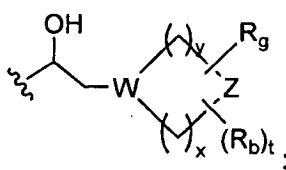


en la que Y es CH_2 o NH ;

(e)

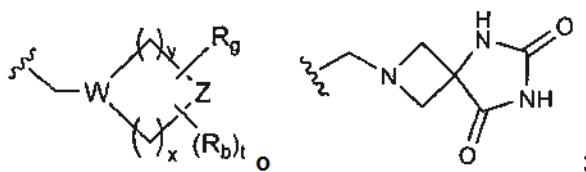


(f)



o

(g)



5 en la que uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH), x es 1 o 2; e y es 1 o 2;

cada R_a es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} y/o $-S(O)_2R_d$; y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono, forman $=O$;

10 cada R_b es independientemente H, $-CH_3$, F, Cl, $-OH$ y/o alcoxi C_{1-3} , con la condición de que si un R_b es $-OH$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea $-OH$, F o Cl;

cada R_c es independientemente H, F y/o alquilo C_{1-2} ;

R_d es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y/o $-OCF_3$;

15 cada R_e es independientemente H, $-OH$, $-CH_3$ y/o $-CH_2OH$, con la condición de que si un R_e es $-OH$, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea $-OH$;

R_f es H o $-CH_3$;

R_g es $-(CR_eR_e)_bOH$, $-(CR_eR_e)_bC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_bOH$,
o $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_bOP(O)(OH)_2$;

20 cada a es independientemente 1,2, 3 y/o 4;

cada b es independientemente cero, 1,2, 3 y/o 4;

n es cero, 1,2 o 3;

t es cero, 1 o 2; y

z es 1,2 o 3.

25 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

(i) R_1 es $-CH_3$ y R_2 es alquilo C_1-C_4 ; o

(ii)

30 R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo está sustituido con cero a 4 R_a ;

L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

- 35 (a) un enlace,
(b) $-(CR_bR_b)_{1-4}$,
(c) $-(CH_2)_{0-3}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-3}$ y/o
40 (d) $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3}$;

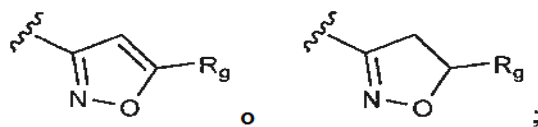
Q es:

- (a) H o alquilo C_{1-4} ; o
45 (b) fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} y/o fluoroalcoxi C_{1-2} ;
con la condición de que si Q es H o alquilo C_{1-4} , entonces L_1 es $-(CR_bR_b)_{1-4}$, L_2 es un enlace y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

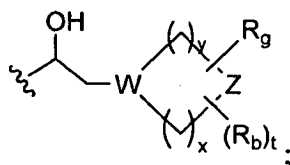
cada R_3 es independientemente F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ y/o $-OCF_3$;

50 G es:

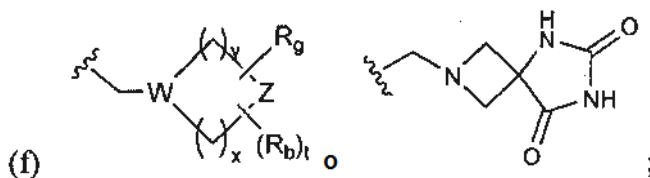
- (a) $-(CR_eR_e)_aOH$ o $-(CR_eR_e)_aC(O)OH$;
(b) $-(CR_eR_e)_bNR_f(CR_eR_e)_bC(O)OH$, $-C(O)NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$ o $-S(O)_2NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$;
55 (c) $-O(CR_eR_e)_aOH$, $-O(CR_eR_e)_aNH_2$ o $-O(CR_eR_e)_aCH(NH_2)(CR_eR_e)_bC(O)OH$;
(d)



(e)



o



(f)

en la que uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH), x es 1 o 2; e y es 1 o 2;

cada R_a es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} y/o $-S(O)_2R_d$; y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman $=O$;

cada R_b es independientemente H, $-CH_3$, F, Cl, $-OH$ y/o alcoxi C_{1-3} , con la condición de que si un R_b es $-OH$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea $-OH$, F o Cl;

cada R_c es independientemente H y/o F;

R_d es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y/o $-OCF_3$;

cada R_e es independientemente H, $-OH$ y/o $-CH_3$, con la condición de que si un R_e es $-OH$, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono, no sea $-OH$;

R_f es H o $-CH_3$;

R_g es $-(CR_eR_e)_bOH$ o $-(CR_eR_e)_bC(O)OH$;

cada a es independientemente 1, 2, 3 y/o 4;

cada b es independientemente cero, 1, 2, 3 y/o 4;

n es cero, 1, 2 o 3; y

t es cero, 1 o 2.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

(i) R_1 es $-CH_3$ y R_2 es alquilo C_1-C_3 alquilo; o

(ii)

R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros, en el que cada uno de dichos anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a ;

L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

(a) un enlace,

(b) $-(CR_bR_b)_{1-3}$,

(c) $-(CH_2)_{0-2}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-2}$ y/o

(d) $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3}$;

Q es:

(a) H o $-CH_3$;

(b) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ y/o $-OCH_3$; o

(c) piridinilo;

con la condición de que si Q es H o -CH₃, entonces L₁ es -(CR_bR_b)₁₋₃, L₂ es un enlace y R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

cada R₃ es independientemente F, Cl, -CH₃ y/o -CF₃;

n es cero, 1 o 2;

cada R_a es independientemente -CH₃ y/o -S(O)₂(metilfenilo); y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono =O;

cada R_b es independientemente H, -CH₃, F, -OH y/o -OCH₂CH₃, con la condición de que si un R_b es -OH, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea -OH;

cada R_c es independientemente H y/o F; y

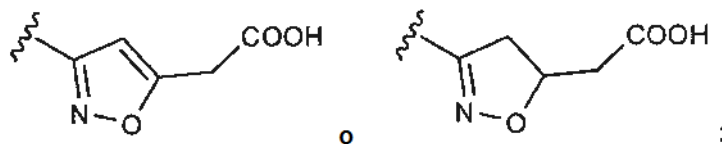
G es:

(a) -CH₂OH o -CH(OH)C(O)OH;

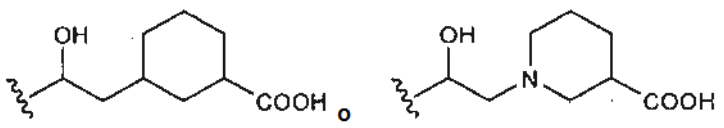
(b) -CH(OH)CH₂NHCH₂CH₂C(O)OH, -C(O)NHCH₂CH₂C(O)OH, -C(O)NHCH(CH₃)CH₂C(O)OH o -S(O)₂NHCH₂CH₂C(O)OH;

(c) -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CH(NH₂)CH₂OH o -OCH₂CH(OH)CH₂NH₂;

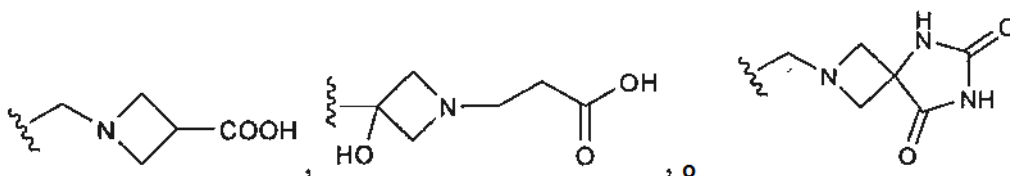
(d)



(e)



(f)



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁-C₄; preferentemente R₁ es -CH₃ y R₂ es alquilo C₁-C₄; y más preferentemente, R₁ es -CH₃ y R₂ es alquilo C₁-C₃. Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que R₁ es -CH₃ y R₂ es -CH₃.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a; y preferentemente, R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en la que cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a. Cada R_a es independientemente F, Cl, alquilo C₁₋₃ y/o -S(O)₂R_a y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman =O. Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que cada R_a es independientemente -CH₃ y/o -S(O)₂(metilfenilo) y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman =O.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, preferentemente un grupo cíclico seleccionado entre cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en la que cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están

5 sustituidos con cero a 4 R_a .

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero a 4 R_a . Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen grupos ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de

10 grupos cicloalquilo C_{3-6} sustituidos con 1 a 4 R_a incluyen dimetil ciclopropano, ciclopentanona y ciclohexanona.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, preferentemente un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, sustituido con cero a 4 R_a . Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Un ejemplo de un grupo

15 heterocicloalquilo sustituido con 1 a 4 R_a es (4-metilfenil)sulfonil pirrolidina.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que n es cero, 1, 2 o 3; y cada R_3 es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-3})$ y/o $-S(alquilo\ C_{1-3})$. Preferentemente, cada R_3 es independientemente F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ y/o $-OCF_3$. Están incluidas en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que n es cero, 1 o 2 y cada R_3 es independientemente F, Cl, $-CH_3$ y/o $-CF_3$.

20

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-4-}$, $-(CH_2)_{0-3}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-3}$ y/o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$. Están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-2}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-2}$ y/o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$. También están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_1 y L_2 son independientemente un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-1}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-1}$ y/o $-(CH_2)_{0-1}O(CH_2)-$.

25

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que L_1 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-2}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-2}$ y/o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$. Están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_1 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-1}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-1}$ o $-(CH_2)_{0-1}O(CH_2)-$.

30

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que L_2 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-4-}$ o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$. Están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_2 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-2-}$ o $-(CH_2)_{0-1}O(CH_2)_{1-2-}$. También están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_2 es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2OCH_2-$.

35

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que L_1 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-4-}$, $-(CH_2)_{0-3}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-3}$ o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$; y L_2 es un enlace $-(CR_bR_b)_{1-4-}$ o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$. Están incluidos en esta realización, compuestos en los que L_1 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-2}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-2}$ o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-2-}$; y L_2 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-2-}$ o $-(CH_2)_{0-2}O(CH_2)_{1-2-}$. También están incluidos, compuestos en los que L_1 es un enlace, $-(CR_bR_b)_{1-3-}$, $-(CH_2)_{0-1}-CR_c=CR_c-(CH_2)_{0-1}$ o $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3-}$; y L_2 es un enlace, $-CH_2-$ y $-CH_2OCH_2-$.

40

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que Q es H o alquilo C_{1-6} ; L_1 es $-(CR_bR_b)_{1-4-}$; L_2 es un enlace; y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona. Preferentemente, Q es H o alquilo C_{1-4} ; y más preferentemente H o $-CH_3$.

45

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que Q es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituidos con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$; fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHC(O)O(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-3})$ y/o $-S(alquilo\ C_{1-3})$. Preferentemente, Q es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} y/o fluoroalcoxi C_{1-2} . Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que Q es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ y/o $-OCH_3$; o piridinilo.

50

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que Q es fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHC(O)O(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-3})$ y/o $-S(alquilo\ C_{1-3})$. Preferentemente, Q es fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} y/o fluoroalcoxi C_{1-2} . Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que Q es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ y/o $-OCH_3$.

60

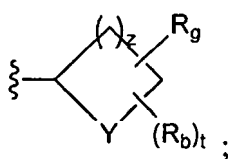
65

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$, $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{CN}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{NH}_2$; preferentemente G es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Están en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que G es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

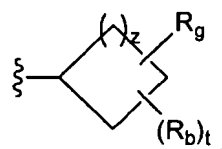
5 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$; preferentemente G es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que G es $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

10 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{NH}_2$ o $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$; preferentemente G es $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{NH}_2$ o $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$. Están incluidos en esta realización, compuestos de Fórmula (I) en la que G es $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$.

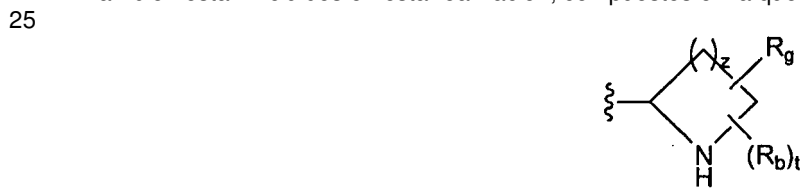
15 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es:



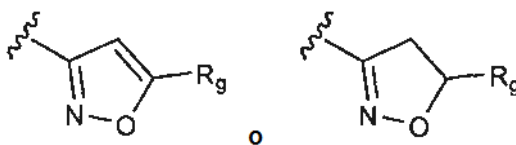
20 Y es CH_2 o NH ; y z es 1, 2 o 3. Están incluidos en esta realización, compuestos en la que Y es CH_2 ; y G es:



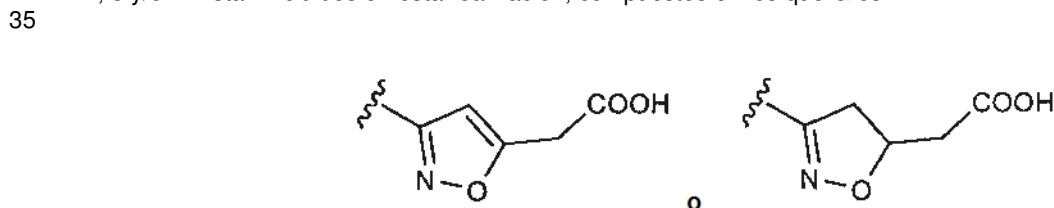
También están incluidos en esta realización, compuestos en la que Y es NH ; y G es:



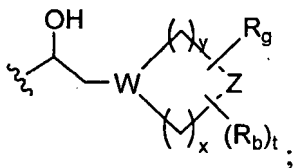
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es:



30 y R_g es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$; cada R_e es independientemente H, $-\text{OH}$ y/o $-\text{CH}_3$, con la condición de que si un R_e es $-\text{OH}$, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea $-\text{OH}$; y cada b es independientemente cero, 1, 2, 3 y/o 4. Están incluidos en esta realización, compuestos en los que G es

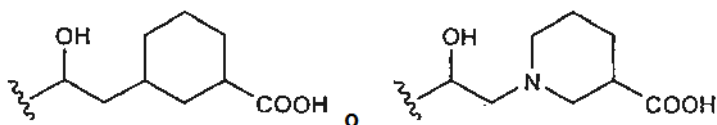


Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es:

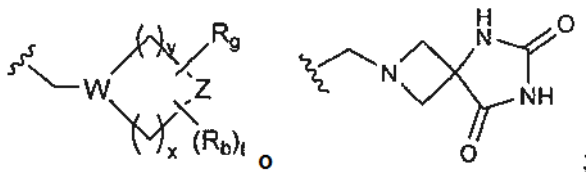


- 5 uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH); x es 1 o 2; y es 1 o 2; Rg es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C(O)OH}$; cada R_e es independientemente H, -OH y/o -CH₃, con la condición de que si un R_e es -OH, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea -OH; cada R_b es independientemente H, -CH₃, F, Cl, -OH y/o alcoxi C₁₋₃, con la condición de que si un R_b es -OH, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea -OH, F o Cl; y t es

10



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es:

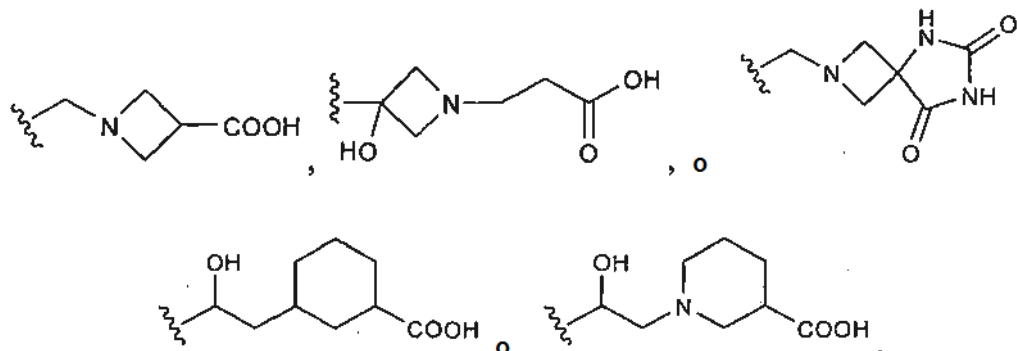


15

uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH); x es 1 o 2; e y es 1 o 2; Rg es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C(O)OH}$; cada R_e es independientemente H, -OH y/o -CH₃, con la condición de que si un R_e es -OH, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea -OH; cada R_b es independientemente H, -CH₃, F, Cl, -OH y/o alcoxi C₁₋₃, con la condición de que si un R_b es -OH, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea -OH, F o Cl; y t es

20

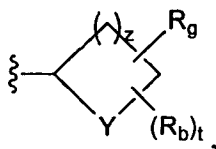
cero, 1 o 2, Están incluidos en esta realización, compuestos en que G es



Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es:

25

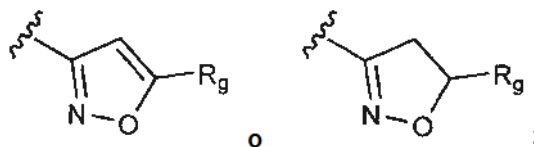
- (a) $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{CR}_e(\text{NH}_2)(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OP(O)(OH)}_2$;
(b)



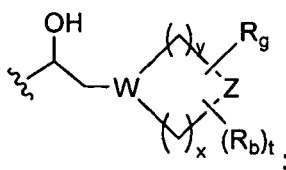
30

en la que Y es CH₂ o NH;

(c)

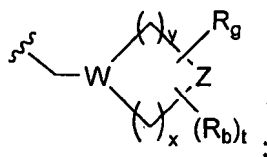


(d)



o

(e)



en la que uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH), x es 1 o 2; e y es 1 o 2;

cada R_b es independientemente H, -CH₃, F, Cl, -OH y/o alcoxi C₁₋₃, con la condición de que si un R_b es -OH, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea -OH, F o Cl;

cada R_e es independientemente H, -OH, -CH₃ y/o -CH₂OH, con la condición de que si un R_e es -OH, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea -OH;

R_g es -(CR_eR_e)_bCR_e(NH₂)(CR_eR_e)_bOP(O)(OH)₂;

cada a es independientemente 1, 2, 3 y/o 4;

cada b es independientemente cero, 1, 2, 3 y/o 4;

t es cero, 1 o 2; y

z es 1, 2 o 3.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que dicho compuesto se selecciona entre:

ácido 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (1);

ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (2);

2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (3);

2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (4);

ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (5);

ácido (E)-1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (6);

ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (7);

ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (8);

ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (9);

(S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (10);

ácido 1-(4-(5-(3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (11);

2-(3-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-fenilciclohexanona (12);

ácido 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (18);

2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-2,5,7-triazaespiro[3,4]octano-6,8-diona (19);

N-(2-hidroxi-2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)-β-alanina (20);

N-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-β-alanina (21);

ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (22);

ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-

- piperidincarboxílico (23);
 ácido 3-(3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidil)propanoico (24);
 N-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-β-alanina (25);
 2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (26);
 5 (4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (27);
 (2S)-2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona (28);
 (4-(5-(((1-fenilciclohexil)oxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (29);
 2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (30);
 (4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (31);
 10 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (32);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (33);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (35);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (37);
 15 (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (40);
 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(2-piridinil)ciclohexanona (41);
 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona (42);
 (2S)-2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona (43);
 (2S)-3-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (45);
 20 (2S)-3-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (46);
 (2S)-3-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (47);
 (2S)-3-(4-(5-(Z)-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (48);
 2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (49);
 25 (2S)-3-(4-(5-(2-(2-benciladamantan-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (50);
 (2S)-3-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (51);
 (2S)-3-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (52);
 (2R)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (54);
 2-((2-(3-(4-(((2R)-2,3-dihidroxi)propil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona (55);
 30 (2S)-2-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1-propanol (56);
 (2S)-1-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-propanol (57);
 N-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoi)l)-β-alanina (58);
 ácido 3-((4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoi)l)amino)butanoico (59);
 N-((4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)sulfonil)-β-alanina (60);
 35 ácido 1-(4-(5-(2-((1R)-1-metil-2-oxociclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (61);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-metil-2-oxo-3-fenil-3-piperidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (62);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (63);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (64);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (65);
 40 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metilfenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (66);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (67);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (68);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (69);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (70);
 45 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (71);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (72);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (73);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (74);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (75);
 50 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (76);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (77);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (78);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (79);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (80);
 55 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (81);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (82);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (83);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (84);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (85);
 60 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-etoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (86);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (87);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (88);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (89);
 65 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (90);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (91);

- ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (92);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (93);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(3-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (94);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (95);
 5 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(2-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (96);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (97);
 ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (99);
 ácido 1-(4-(5-((1E)-3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-1-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (99);
 ácido 1-(4-(5-((2E)-3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-2-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (100);
 10 ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (101);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-bencilciclobutil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (102);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-bencilciclobutil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (103);
 ácido 1-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (104);
 ácido 1-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (105);
 15 ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (106);
 ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (116);
 ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (117);
 ácido 1-(4-(5-(((1-((benciloxi)metil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (118);
 ácido 1-(4-(5-(((1-((benciloxi)metil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (119);
 20 ácido 1-(4-(5-(((1-bencilciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (120);
 ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-(2-piridinil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (121);
 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (130);
 ácido (R/S)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (131);
 25 ácido (R)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (132);
 ácido (S)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (133);
 ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (134);
 ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (135);
 ácido (3-(4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (136);
 30 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (137);
 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (138);
 ácido (3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-isoxazolil)acético (139);
 35 ácido hidroxi(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (140);
 ácido 1-(3-cloro-4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (141);
 ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-3-azetidincarboxílico (142); y
 ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluorobencil)-3-azetidincarboxílico (143);
 40 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que dicho compuesto se selecciona entre:
- ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico (13);
 45 ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico (14);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (15);
 ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico (16);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-((2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (17);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol
 50 (34);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (36);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil)tetrahidro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propandiol (38);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonil)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (39);
 55 (2S)-3-(4-(5-((E)-2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (44);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (107);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-piridinil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (108);
 60 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (109);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (110);
 ácido 1-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil)tetrahidro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (111);
 ácido
 65 1-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonil)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (112);

ácido 1-(4-(5-(((4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (113);

ácido 1-(4-(5-(((4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (114); y

5 ácido 1-(4-(5-(((4-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (115).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

- 10 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-metil-3-fenilhexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (53);
 ácido 1-(4-(5-((2-(4-clorofenil)-2-metilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (122);
 ácido 1-(4-(5-((3-(benciloxi)-2,2-dimetilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (123);
 ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-(4-metilfenil)butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (124);
 ácido 1-(4-(5-(3-(4-clorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (125);
 15 ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-fenilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (126);
 ácido 1-(4-(5-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (127);
 ácido 1-(4-(5-(4-(4-fluorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (128); y
 ácido 1-(4-(5-(4-(4-clorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (129).

20 Los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} de GTPyS del $S1P_1$ de 15 μM o menores tal como se miden mediante el Ensayo de Unión de GTPyS del Receptor $S1P_1$ que se describe más adelante en el presente documento. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} del GTPyS del $S1P_1$ en el intervalo de 0,1 nM a 5 μM , y más preferentemente, en el intervalo de desde 0,1 nM a 1 μM . Otros compuestos preferidos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} de GTPyS del $S1P_1$ en el intervalo de 0,1 nM a 100 nM.

25 Los compuestos de Fórmula (I) son selectivos para la actividad de $S1P_1$ sobre la actividad de $S1P_3$ tal como se mide por la relación de selectividad del valor de CE_{50} de GTPyS del $S1P_3$ con respecto al valor de CE_{50} de GTPyS del $S1P_1$. El ensayo de Unión a GTPyS del Receptor $S1P_1$ y el ensayo de unión al $S1P_3$ se describen más adelante en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (I) tienen relaciones de selectividad (GTPyS de $S1P_3/S1P_1$) de al menos 3,5 o mayores, preferentemente de al menos 50 o mayores, y más preferentemente de al menos 100 o mayores. Por ejemplo, los compuestos adecuados de Fórmula (I) pueden tener relaciones de selectividad en el intervalo de 50 a 1000. Otros compuestos adecuados de Fórmula (I) pueden tener relaciones de selectividad en el intervalo de 100 a 1000.

35 En una realización, se proporcionan compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de CE_{50} de GTPyS del $S1P_1$ en el intervalo de desde 0,1 nM a 100 nM y relaciones de selectividad (GTPyS $S1P_3/S1P_1$) de al menos 50, y más preferentemente, de al menos 100.

Definiciones

40 Las características y ventajas de la invención pueden entenderse más fácilmente por los expertos generalmente en la materia después de leer la siguiente descripción detallada. Se apreciará que determinadas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente en el contexto de realizaciones separadas, también pueden combinarse para formar una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden combinarse de modo que formen subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas.

50 A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, las referencias hechas en singular también incluyen el plural. Por ejemplo, "un" y "uno" pueden referirse a uno o uno o más.

A menos que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tenga átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

55 Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones expuestas en cualquier, patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente citadas en el presente documento.

60 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que se limiten de otra manera en casos específicos) ya sea de manera individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden seleccionarse por un experto en el campo para proporcionar restos estables y compuestos.

65 De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura de esqueleto.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere tanto a grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2- etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad, el número de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alquileno" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general -(CH₂)_n-, en la que n es de 1 a 10. Los ejemplos no limitantes ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "alquileno C₁-C₆" representa grupo alquileno de cadena lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono. Además, por ejemplo, "alquileno C₀-C₄" representa un enlace y grupos alquileno de cadena lineal o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo" como se usa en el presente documento pretende incluir tanto a grupos de hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁-4" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "hidroxialquilo" incluye tanto grupos saturados alquilo de cadena lineal y ramificada sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁-4.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula de hidrocarburo monocíclica o policíclica no aromática mediante retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono saturado del anillo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo en particular puede contener. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" representa grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen etenilo o alilo. Por ejemplo, "alquenilo C₂-C₆" representa grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada con dos a seis átomos de carbono.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃).

"Fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C₁-4" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos obtenidos a partir de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos por la retirada de un hidrógeno que está enlazado al anillo o anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo.

El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

El término "heterociclo" o "heterociclilo" puede usarse *intercambiabilmente* y se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros y grupos bicíclicos de 6 a 11 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), dicho heteroátomo que contiene un anillo que tiene preferentemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un

heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o entre uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes como lo permita la valencia.

Los ejemplos de grupos heterociclico monocíclico incluyen oxetanol, azetidino, pirrolidino, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos de 5 o 6 miembros y a grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho heteroátomo que contiene un anillo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo contiene un heteroátomo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o entre uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo de heteroarilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.

El término "heterociclalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclico, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquileo, como se define en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácidos o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1418, (1985).

La sal o sales de los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de ácido o base en un medio que permita a la sal recién formada, por ejemplo, precipitarse o aislarse mediante liofilización. Los ejemplos de sal o sales de ácidos que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con ácidos inorgánicos y/u orgánicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sales acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, citrato ácido, citrato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isonicotinato, maleato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, pantotenato, fosfato, fosfato ácido, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, lactato y pamoato [es decir,

1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Tales sales pueden formarse de acuerdo con métodos conocidos para una persona con una habilidad habitual en la técnica.

Los ejemplos de sal o sales básicas que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con bases inorgánicas y/u orgánicas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sales de amonio; sales de metal alcalino, tales como, por ejemplo, sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, dicitohexilaminas, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (trisamina o tris), hidrabaminas (tales como, por ejemplo, *N,N*-bis(dehidroabietil)etilendiamina), *N*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glicamidas y *t*-butilaminas; sales formadas con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas mediante el uso de agentes, tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo) y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) para cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico. Tales sales pueden formarse de acuerdo con métodos conocidos para una persona con una habilidad habitual en la técnica.

Además, los compuestos de Fórmula (I), con posterioridad a su preparación, preferentemente se aíslan y purifican para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de Fórmula (I)) es un profármaco.

El término "profármacos", como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de Fórmula (I) con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

Varias formas de profármacos se conocen bien en la técnica y se describen en:

- a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y
- d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Además, los compuestos de fórmula (I), después de su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de compuesto de Fórmula (I) (compuesto I "sustancialmente puro"), que después se usa o formula tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende realizar compuestos estables.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para que actúan como un agonista para S1P₁, o que sean eficaces para tratar o prevenir enfermedades vasculares o enfermedades autoinmunitarias.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que ocurra el estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección patológica pero no se ha diagnosticado aún que la padezca; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, causar la regresión del estado patológico.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico adicionales y por lo tanto existir en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos. La separación de diaestereoisómeros puede lograrse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccional, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la presente invención o una sal o derivado del mismo adecuado. Un enantiómero individual del compuesto también puede prepararse a partir de un intermedio correspondiente ópticamente puro o mediante resolución, tal como mediante

HPLC del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diaestereoisoméricas formadas mediante reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea adecuado. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención están contemplados, bien en mezcla o bien en forma pura o sustancialmente pura.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse de manera general mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

La invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con uno o más vehículos no tóxicos, y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (citados de manera colectiva en el presente documento como materiales "vehículo") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal, o parenteral incluyendo la vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y las técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, adyuvantes y vehículos. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estereato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. Con la mezcla vehículoa puede rellenarse una cápsula de gelatina o esta puede comprimirse en forma de un comprimido.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de la industria farmacéutica para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica preferentemente se produce en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son los comprimidos y las cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad del principio activo de aproximadamente 0,5 a 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

Las cantidades de los compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una afección patológica con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de varios factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de la administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 1500 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente entre de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis diarias.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan generalmente con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, alcohol polivinílico y/o polivinilpirrolidona, y después formar comprimidos o encapsularse para la administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de un modo conocido. Mientras que la fase puede comprender simplemente un emulsionante, esta puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o tanto con una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) conforman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para el uso en la formulación de la presente invención

incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayor parte de los aceites que se usarán probablemente en formulaciones farmacéuticas de emulsión es muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos tales como diisoadipato, estereato de isoacetilo, polipropilenglicol, diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para el uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con vehículos adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol®), solubilización por codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean aceites no volátiles estériles convencionalmente como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los aceites grasos, tales como el ácido oleico, encuentran su uso en la preparación de sustancias inyectables.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entericos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saporíferos, y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier vehículo, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SSFAE) tales como d-alfa-tocoferol, succinato de polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en las formas de dosificación farmacéutica tales como Tween u otras matrices poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido ascórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrógenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas tales como ciclodextrina alfa, beta y gamma, o derivados modificados químicamente tales como las hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropilciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden usarse ventajosamente para potenciar el suministro de compuestos de las fórmulas que se describen en el presente documento.

Utilidad

El sistema inmunitario humano ha evolucionado para defender al cuerpo de los microorganismos, virus y parásitos que pueden causar una infección, enfermedad o la muerte. Mecanismos reguladores complejos aseguran que los diversos componentes celulares del sistema inmunitario se dirijan a las sustancias u organismos extraños, sin causar un daño permanente o significativo al individuo. Mientras que los eventos iniciadores no se entienden bien actualmente, en los estados patológicos autoinmunitarios, el sistema inmunitario dirige su respuesta inflamatoria a órganos diana en el individuo afectado. Las distintas enfermedades autoinmunitarias se caracterizan normalmente por el órgano

predominante o diana inicial o los tejidos afectados; tales como las articulaciones en el caso de la artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de la tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de la esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de la diabetes de tipo I y el intestino en el caso de la enfermedad inflamatoria del intestino. Por lo tanto, se ha observado que los agentes terapéuticos que actúan en el sistema inmunitario o determinados tipos de células del sistema inmunitario (tales como los linfocitos B y linfocitos T, células T) pueden tener utilidad en más de una enfermedad autoinmunitaria.

Se reconoce bien en la técnica, incluyendo las referencias bibliográficas que se mencionan en el presente documento, que los receptores de S1P son buenas dianas para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, incluyendo las enfermedades autoinmunitarias. Los receptores de S1P constituyen buenas dianas farmacológicas, debido a que los receptores individuales son específicos tanto del tejido como de la respuesta. La especificidad de tejido de los receptores S1P es importante, debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular a tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores S1P también es importante debido a que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen determinadas respuestas celulares sin afectar a otros procesos. Por lo tanto, los compuestos que actúan sobre algunos de los miembros de la familia de los receptores de S1P mientras que tienen actividad reducida o no la tienen en otros miembros de la familia son deseables y se espera que proporcionen un efecto terapéutico con un perfil de efectos secundarios mejorado (es decir, la reducción o eliminación de efectos secundarios no deseados).

Tal como se usa en el presente documento, el término "agonista", en referencia a S1P1, se refiere a un agente que ejerce efectos farmacológicos tales como la movilidad disminuida de células T, tráfico disminuido de células T, o salida disminuida de células T de los tejidos linfoides. (Rosen *et al.*, Trends in Immunology, 28:102 (2007)).

En virtud de su actividad como agonistas de S1P1, los compuestos de la presente invención son agentes inmunorreguladores útiles para tratar o prevenir enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas. Los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir el sistema inmunitario en casos en los que está indicada la inmunosupresión, tales como en la médula ósea, rechazo de órganos o trasplantes, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, incluyendo el lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus Tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, perfringoide ampular, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra hospedador provocadas por trasplante, síndromes autoinmunitarios incluyendo la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes Tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas incluyendo la fiebre reumática y la glomerulonefritis post-infecciosa y enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, artritis psoriática, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pérfringo, perfringoide ampular, epidermolisis ampular, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial corneal, leucoma corneal, pérfringo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eczema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénico idiopático, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía idiopática intersticial, dermatomiositis, leucoderma vulgaris, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de las encías, el periodonto, el hueso alveolar, la sustancia ósea dental, glomerulonefritis, patrón de alopecia masculina o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando la germinación del pelo y/o la generación del pelo y crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperusión de órganos que después de la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinoxis causada por pulmón de oxígeno o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrices vitreales, quemadura corneal alcalina, dermatitis por eritema multiforme, dermatitis bullosa lineal de IgA y dermatitis de cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento,

carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia, virus de la hepatitis B, hepatitis no-A/no-B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por CMVH, SIDA, cáncer, demencia senil, trauma, dolor neuropático e infección bacteriana crónica.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método para tratar enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, que comprenden la administración a un mamífero que los necesite de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en terapia para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. En estas realizaciones puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas realizaciones, las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias se seleccionan de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis y como un agente para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados. El método de la presente realización incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente eficaz del mismo.

En otra realización se proporcionan los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en un método de tratamiento de las enfermedades vasculares que comprende la administración a un mamífero que los necesite de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en terapia para el tratamiento de las enfermedades vasculares. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades vasculares. En estas realizaciones puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas realizaciones, la enfermedad vascular se selecciona de aterosclerosis y lesión por isquemia-reperusión.

Los métodos para tratar las afecciones asociadas a S1P1 pueden comprender la administración de los compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación con los demás y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para que actúe como un agonista en el receptor S1P1. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, tal como se ha descrito, por ejemplo, por Chou *et al.*, Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984), ocurre cuando el efecto de los compuestos al administrarse en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, eficacia aumentada, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides o glucocorticoides tales como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona; inhibidores de PDE4 tales como rolipram, cilomilast, roflumilast y oglemilast; fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (AINSC) e inhibidores de p38 cinasa, imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-sustituídas tal como se divulga en la Patente de EE.UU. Nº 4.200.750; anticuerpos o proteínas de fusión dirigidas a las moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 tal como RITUXAN®, CD25, CD30, CD40, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, por ejemplo abatacept (ORENCIA®), belatacept o sus ligandos incluyendo CD154 (GP39 o CD40 I); anticuerpos para, proteínas de fusión, o receptores solubles de citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF tales como, infliximab (REMICADE®), etanercept (Embrex), adalimumab (Humira®), LT, IL-1 tales como anakinra (Kineret®) (un antagonista del receptor de IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, tales como CNTO 328 (un anticuerpo quimérico anti-IL-6), IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23 tal como Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-12/23), e interferones tales como interferón beta 1a (Avonex®, Rebif®), interferón beta 1b (Betaseron®); antagonistas del receptor de integrinas tales como Tysabri®; agentes poliméricos tales como acetato de glatiramer (Copaxone®); sulfasalacina, mesalamina, hidroxiclороquina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como salicilatos incluyendo la aspirina, salsalato y el salicilato de magnesio, y no salicilatos tales como, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y rofecoxib; agentes antivirales tales como abacavir; agentes anti-proliferativos tales como el metotrexato, mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina, micofenolato, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de la translocación nuclear, tales como deoxipergualina (DSG); productos que contienen oro tales como la auronofina; penicilamina y rapamicina (sirolimus o RAPA-MUNE®) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con un compuesto de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el vademécum internacional (PDR) o tal

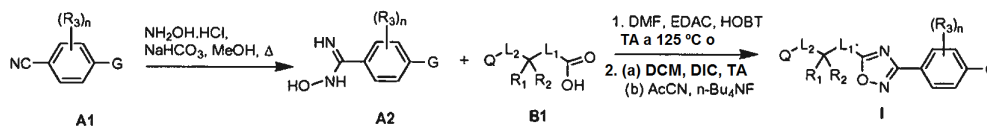
como se determine de otro modo por un experto habitual en la materia. En los métodos de la presente invención, dicho(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos inventivos.

5 Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en diversos modos bien conocidos por un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de los mismos como se aprecia por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante.

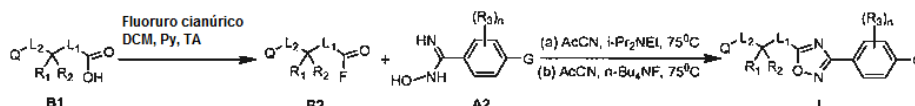
Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y los materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo, están seleccionadas para que sean las condiciones convencionales para la reacción, que deberían reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Se entiende por un experto en materia de síntesis orgánica, que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá a veces un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso en particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el practicante entrenado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, Wiley and Sons (2006)).

Esquema I



Los oxadiazoles de fórmula I pueden sintetizarse usando el protocolo indicado en el Esquema I. El tratamiento del nitrilo A1 con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base adecuada como bicarbonato sódico produce el intermedio de aldóxido A2. La reacción del intermedio A2 con el intermedio de ácido carboxílico B1 en presencia de HOBT y EDAC en un disolvente aprótico, tal como DMF, de temperatura ambiente a 125 °C forma el oxadiazol C1. Como alternativa, el intermedio A2 puede hacerse reaccionar con el intermedio de ácido B1 con DIC, seguido de tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio para formar I. El grupo G en el oxadiazol de fórmula I, puede prepararse antes o después del acoplamiento de A2 y B1.

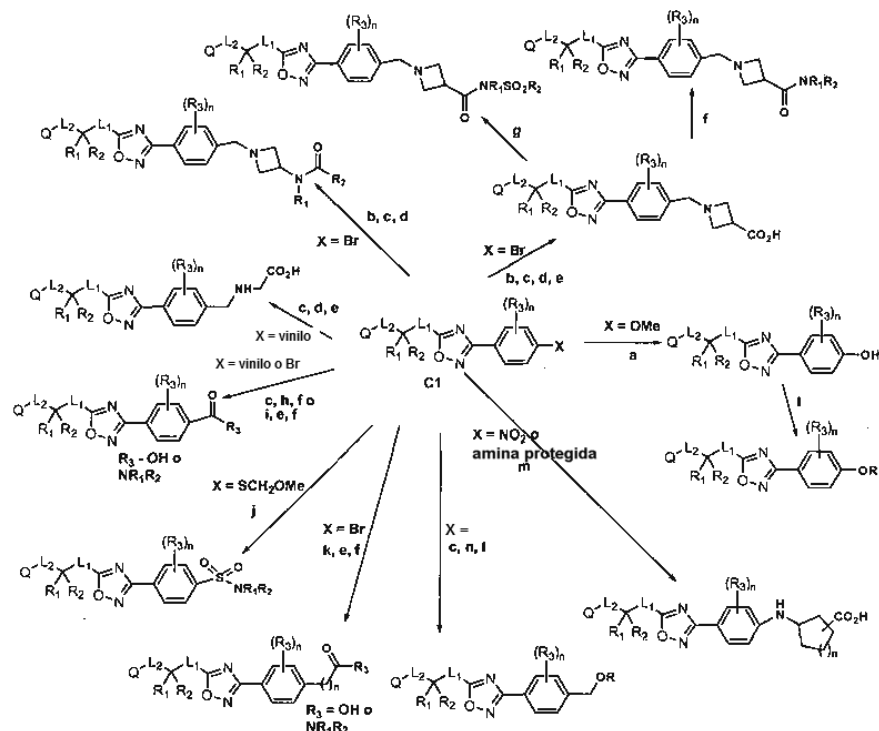
Esquema II



También pueden sintetizarse oxadiazoles de fórmula I usando el protocolo indicado en el Esquema II. El intermedio de ácido carboxílico B1 puede convertirse en su fluoruro de ácido B2 por reacción con fluoruro cianúrico en presencia de una base orgánica, tal como piridina. El fluoruro de ácido B2 se trata con aldóxido intermedio A2 en acetonitrilo en presencia de una base orgánica, tal como base de Hunig y posteriormente se hace reaccionar con fluoruro de tetra-n-butilamonio para formar I.

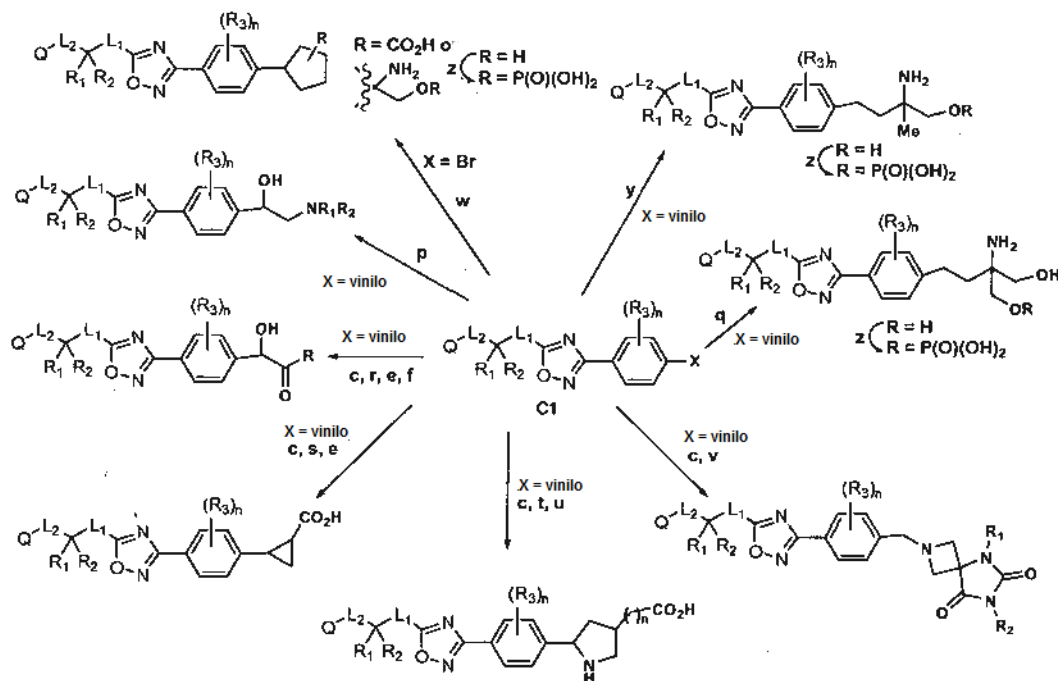
El grupo X en C1 puede modificarse a otros grupos, siguiendo las transformaciones que se indican en los Esquemas III y IV. Cuando X = vinilo, estas transformaciones no son aplicables a compuestos en los que L1 y L2 son cada uno independientemente (CH2)0-3-CR_C=CR_C-(CH2)0-3.

Esquema III



Reactivos: a) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; (b) tributilvinil estaño, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl ; (c) O_3 , CH_2Cl_2 o OsO_4 , NaIO_4 ; (d) ácido o éster azetidincarboxílico o amina adecuadamente sustituida, MeOH , $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, NaCNBH_4 ; (e) TFA , CH_2Cl_2 o NaOH ; (f) NHR_1R_2 , BOP , Et_3N , THF ; (g) (1) $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NR}_2$, EDAP , DMAP , CH_2Cl_2 ; (2) NaH , DMF , $\text{R}_1\text{-Cl}$ o $\text{R}_1\text{-Br}$; (h) NaClO_2 , 2-metil-2-butenol, NaH_2PO_4 , H_2O , *tert*-BuOH; (i) CO , MeOH , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 ; (j) (i) Cl_2 , dioxano; (2) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$; (k) $\text{ZnBr}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, diclorobis(tri-*O*-tolilfosfina)paladio (II); (l) NaH , DMF , R-Br ; (m) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH , CH_2Cl_2 , cetona adecuadamente sustituida; (n) NaBH_4 , MeOH .

Esquema IV



- Para los reactivos a-n, véase el Esquema III. (o) RB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , EtOH ; (p) (i) m-CPBA, CH_2Cl_2 ; (ii) NR_1R_2 , EtOH ; (q) (i) 9-BBN, NaOH , H_2O_2 ; (ii) CBr_4 , PPh_3 ; (iii) dimetilacetamidomalonato, NaOMe , MeOH ; (iv) LAH, THF; (r) (i) TMSCN , ZnI_2 , CH_2Cl_2 ; (ii) HCl , H_2O , AcOH ; (s) (i) $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$, THF; (ii) CH_2N_2 , Pd(OAc)_2 , THF; (t) (i) p-toluenosulfonamida, Si(OEt)_4 ; (ii) acetato de ((trimetilsilil)metil)alilo, Pd(OAc)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$; (u) (i) 9-BBN, NaOH , H_2O_2 ; (ii) reactivo de Jones; (v) azetidinhidantoína espirocíclica, NaCNBH_4 , tamices moleculares, CH_2Cl_2 ; (w) ciclopentilo sustituido BF_3K^+ , K_3PO_4 , Pd(OAc)_2 , 2-PCy₂-2'6'-(O-iPr)₂-bifenilo, tolueno- H_2O (y) (i) 9-BBN, NaOH , H_2O_2 ; (ii) CBr_4 , Ph_3P ; (iii) alanina, éster de N-(fenilmetileno)-1-metiletilo, NaHMDS ; (iv) HCl ; (v) LAH, THF (z) (i) NaHMDS , tetrabencildifosfato; (ii) H_2 , Pd(OH)_2 , MeOH .
- 10 La secuencia de reacciones indicada en los Esquemas I-IV puede intercambiarse para sintetizar oxadiazoles de fórmula (I).

Abreviaturas

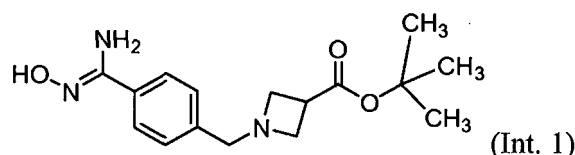
AcCN	acetonitrilo
ACOH	ácido acético
ac.	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	dietileterato trifluoruro de boro
BOC	carbamato de <i>t</i> -butilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino)fosfonio
BOP-Cl	cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Cbz	benciloxycarbonilo
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIC	diisopropilcarbodiimida
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetil-4-amino-piridina
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDAC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDAP	etil-diletilaminopropil carbodiimida
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et_3N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
h	hora(s)
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
hr	hora(s)
i-Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
LAH	hidruro de litio y aluminio
m-CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
$\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$	triacetoxiborohidruro sódico
n-Bu ₄ NF	fluoruro de tetrabutylamonio
2-PCy ₂ -2'6'-(O-iPr) ₂ -bifenil	2-(Diciclohexilfosfino)-2',6'-isopropoxibifenilo
Pd(OAc)_2	acetato de paladio
Pd(OH)_2	hidróxido de paladio
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
PPh_3	trifenilfosfina
Py	piridina
TA	temperatura ambiente
Si(OEt)_4	ortosilicato de tetraetilo
TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
t-BuOH	butanol terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
Δ	calor

Ejemplos

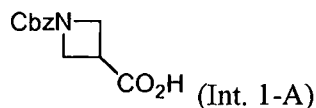
Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferidas de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos, así como las abreviaturas y símbolos científicos tienen sus significados habituales y de costumbre a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y en cualquier otra parte en la presente solicitud se han definido anteriormente. Los intermedios comunes generalmente son útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican secuencialmente (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc. y se abrevian como Int. 1, Int. 2, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican por el ejemplo y la etapa en la que se prepararon (por ejemplo, "1-A" representa el Ejemplo 1, etapa A) o por el ejemplo únicamente cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" representa el compuesto del título del Ejemplo 1). En algunos casos se describen preparaciones alternativas de intermedios o ejemplos. Con frecuencia, los químicos expertos en la materia pueden elaborar preparaciones alternativas que pueden ser deseables basadas en una o más consideraciones, tales como, un tiempo de reacción más corto, materiales de partida menos costosos, facilidad de manejo, disposición a la catálisis, evitar reactivos tóxicos, accesibilidad de la instrumentalización especializada y un número menor de etapas lineales. El intento de describir preparaciones alternativas es permitir además la preparación de ejemplos de esta invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en los ejemplos indicados y en las reivindicaciones pueden reemplazarse por reemplazos biostéricos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, reemplazo de un grupo de ácido carboxílico por un resto tetrazol o fosfato.

INTERMEDIO 1

1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*terc*-butilo

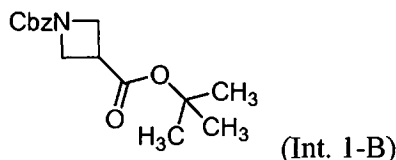


Int. 1-A: Ácido 1-(benciloxycarbonil)azetidin-3-carboxílico



A una solución de ácido azetidin-3-carboxílico (88 g, 0,871 mol) y bicarbonato sódico (161 g, 1,92 mol) en agua (1,75 l) a temperatura ambiente, se le añadió una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (239 g, 0,959 mol) en tetrahidrofurano (3,5 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1,0 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 750 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó ácido 1-(benciloxycarbonil)azetidin-3-carboxílico en forma de un aceite incoloro (202 g, rendimiento del 99 %). El compuesto tuvo un tiempo de retención de HPLC = 2,27 min.-Columna: Columna: YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm (4 min.); Disolvente A = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. CL/EM M⁺ = 236,15. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,39-3,49 (m, 1H), 4,22 (d, J = 7,28 Hz, 4H), 5,11 (s, 2H) y 7,29-7,39 (m, 5H).

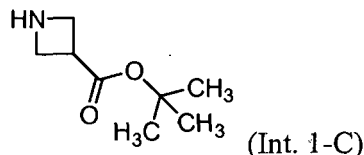
Int. 1-B: Azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencil 3-*terc*-butilo



A una solución de ácido 1-(benciloxycarbonil)azetidin-3-carboxílico (200 g, 0,851 mol) en diclorometano (6,0 l) a 0 °C, se le añadió *t*-butanol (158 g, 2,13 mol), DMAP (52,0 g, 0,425 mol) y EDCI (163 g, 0,853 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se lavó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera y se secó bicarbonato sódico anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencil-3-*terc*-butilo (200 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. El compuesto tuvo un tiempo de retención de HPLC = 3,27 min. - Columna: Columna: YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm (4 min.); Disolvente A = MeOH al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %.

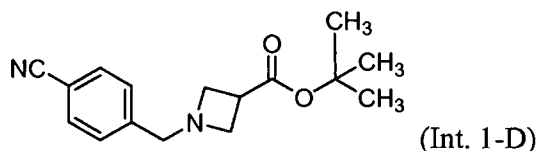
H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %. CL/EM M⁺¹ = 292,15. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H), 3,24-3,33 (m, 1H), 4,14 (d, J = 7,53 Hz, 4H), 5,10 (s, 2H) y 7,30-7,39 (m, 5H).

Int. 1-C: Azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de azetidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencil-3-*terc*-butilo (140 g, 0,480 mol) y paladio al 10 % sobre carbono (28,0 g) en acetato de etilo (1,40 l) se puso en un autoclave en una atmósfera de 3,0 kg/cm² de presión de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo. Se añadió ácido acético (28,9 g, 0,480 mol) al filtrado y se concentró por debajo de 50 °C para dar sal del ácido acético de azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (96 g, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H) y 4,00-4,10 (m, 4H).

Int. 1-D: 1-(4-Cianobencil)azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



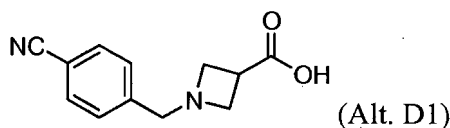
A una solución de sal del ácido acético de azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (92,0 g, 0,423 mol) en metanol (1,0 l) a temperatura ambiente, se le añadió 4-cianobenzaldehído (50,8 g, 0,381 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (28,8 g, 0,458 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando una mezcla al 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 1-(4-cianobencil)azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (89 %) (el producto deseado y la impureza de alcohol formada no se separaron completamente mediante la columna y la mezcla se recogió para la siguiente etapa). CL/EM M⁺¹ = 273,18. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H), 3,22-3,31 (m, 3H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,28 Hz, 2H) y 7,60 (d, J = 8,28 Hz, 2H).

Intermedio 1

A 1-(4-cianobencil)azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (89,0 g, 0,326 mol) en *terc*-butanol (1,30 l), se le añadió bicarbonato sódico (109,8 g, 1,31 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (45,5 g, 0,654 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración, seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 2,5 % en cloroformo que contenía trietilamina al 0,2 % como eluyente, proporcionó 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*terc*-butilo (64 g, 0,210 mol, rendimiento del 55 % en 2 etapas). El compuesto tuvo un tiempo de retención de HPLC = 7,03 min. - Columna: XBridge Fenil 150 x 4,6 mm 3,5 u, SC/749, 1 ml/min. Disolvente A = MeCN al 5 %, H₂O al 95 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B = MeCN al 95 %, H₂O al 5 %, TFA al 0,05 %. Tiempo/% de B: 0 min/0 %, 15 min/50 %, 18 min/100 %, 20 min/100 %. CL/EM M⁺¹ = 306,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9H), 3,23-3,30 (m, 3H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,28 Hz, 2H) y 7,57 (d, J = 8,28 Hz, 2H).

Preparación Alternativa del Int.1-D: 1-(4-cianobencil)azetidin-3-carboxilato de *terc*-butilo

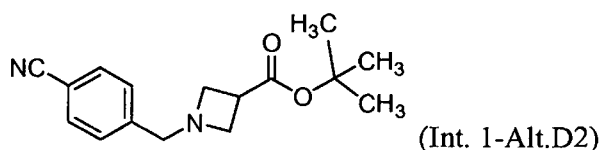
Alt. D1. Ácido 1-(4-cianobencil)azetidin-3-carboxílico



Una mezcla de 4-formilbenzonitrilo (2,88 g, 22,0 mmol), ácido azetidin-3-carboxílico (2,02 g, 20 mmol) y ácido acético (1,15 ml, 20,0 mmol) en diclorometano (20 ml) y metanol (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se

añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,78 g, 32,0 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y éter dietílico (50 ml). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml) y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se cargó en una columna HP-20 de 2,5 x 20 cm [Preparación de Gel HP-20: ~400 ml de Gel MCI CHP-20 sin usar, seco (75-150 micrómetros) se hinchó en metanol durante 24 h. El gel se filtró y se enjuagó con 1 litro de metanol. Después se transfirió a una botella para su almacenamiento en metanol. Inmediatamente antes de su uso, la cantidad deseada de gel se enjuagó vigorosamente con 20 volúmenes de agua]. La columna se eluyó con 240 ml de agua y 400 ml de metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se co-evaporaron del etanol y acetato de etilo/heptano para proporcionar ácido 1-(4-cianobencil)azetidín-3-carboxílico (3,25 g, 15,0 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. EM:(M+H) = 217,18. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,39 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H) y 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

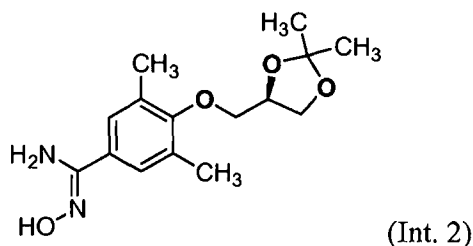
Int. 1-Alt.D2, 1-(4-Cianobencil)azetidín-3-carboxilato de *terc*-butilo



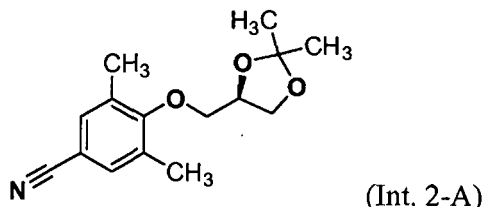
A una mezcla de ácido 1-(4-cianobencil)azetidín-3-carboxílico (3,25 g, 15,0 mmol), DMAP (1,84 g, 15,0 mmol) y *terc*-butanol (14,1 ml, 150 mmol) en dicloroetano (150 ml), se le añadió EDC (4,32 g, 22,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante el fin de semana. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (250 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó un aceite de color amarillo transparente que se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 5 x 15 cm, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-40 %/hexano para dar 1-(4-cianobencil)azetidín-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 12,9 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un líquido incoloro. Tiempo de retención de HPLC = 1,38 minutos (YMC-Combi 4,6 x 50 mm S-5 columna ODS) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % + ácido fosfórico al 0,2 % durante un gradiente de 4 minutos. EM:(M+H) = 273,18. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 ppm 1,46 (s, 9H), 3,26 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H) y 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

INTERMEDIO 2

(R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetilbencimidamida



Int. 2-A: 1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído



Se burbujó nitrógeno en una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (5,0 g, 34,0 mmol) y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (9,53 ml, 76 mmol) en THF (125 ml) a temperatura ambiente. La solución se hizo en un matraz con 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador de reflujo durante 10 min. A este se le añadió trifenilfosfina (20,05 g, 76 mmol) en una porción. Se burbujó nitrógeno durante 10 minutos más, seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (12,04 ml, 76 mmol). El color de la mezcla de reacción cambió de pardo rojizo claro a oscuro y la reacción se hizo exotérmica. El recipiente de reacción se sumergió en un baño de aceite precalentado, mantenido a 65 °C. La reacción se encontró que estaba casi completa después de 3 h. Los contenidos del reactor se enfriaron y se evaporaron. El residuo semisólido se recogió en éter y se lavó con agua. La fase acuosa

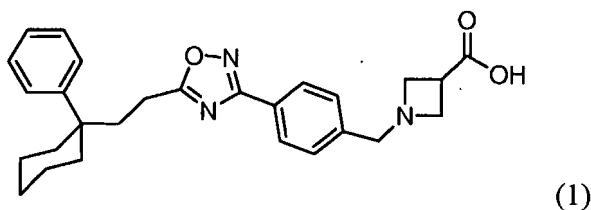
se extrajo con éter (2 x). Después, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. Después se secó sobre MgSO_4 anhidro y después se concentró. Se cristalizó trifenilfosfinóxido y se filtró con éter y hexanos. El producto se purificó en un cartucho de ISCO de 330 g eluyendo con EtOAc de 0 al 30 %-hexanos. Se obtuvo (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (7,49 g, 28,7 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CCl_3D) δ ppm 7,27 (2H, s), 4,38-4,49 (1H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 3,88 (1H, ddd, $J = 8,18, 5,99, 1,87$ Hz), 3,73-3,84 (2H, m), 2,25 (6H, s), 1,41 (3H, s), 1,36 (3H, s).

Intermedio 2

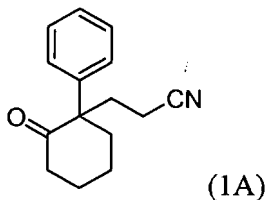
Se burbujeó nitrógeno en una solución de (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilbenzonitrilo (8,1 g, 31,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,31 g, 62,0 mmol) en MeOH (150 ml) a temperatura ambiente (la solución se hizo en un matraz con 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador de reflujo) durante 10 min. Después, a esto se le añadió en una porción el bicarbonato sódico (10,42 g, 124 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante unos 10 minutos más. La mezcla de reacción se puso en agitación a 60 °C. Se calentó durante un total de 25 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y después se sometió a cromatografía (cartucho Redisep de 330 g presaturado y después eluyendo con EtOAc al 10 %-hexanos). Se obtuvieron 7,29 g (Rendimiento = 82 %) de la (R,Z)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N'-hidroxi-3,5-dimetilbenzoimidamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CCl_3D) δ ppm 7,25 (2H, s), 4,80 (3H, s a), 4,49 (1H, cd, $J = 5,93, 5,71$ Hz), 4,18 (1H, dd, $J = 8,35, 6,59$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J = 8,35, 5,93$ Hz), 3,81-3,88 (1H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 2,29 (6H, s), 1,46 (3H, s), 1,40 (3H, s).

EJEMPLO 1

ácido 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



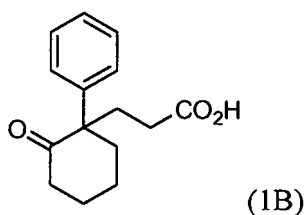
Preparación 1A: 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo



Referencia: W. E. Bachmann y L. B. Wick JACS 72, 3388, 1950.

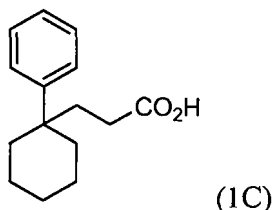
Se añadió Triton B tensioactivo (500 μl) a una solución en agitación de 2-fenilciclohexanona (5 g, 28,7 mmol) en dioxano (40 ml). Una solución de acrilonitrilo (1,8 g, 33,9 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió gota a gota. Se observó una exotermia leve. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (20 ml, 2x). El extracto de EtOAc se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 2 % en heptano, seguido de EtOAc al 5 % en heptano, proporcionó 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo (5,05 g, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC: $t_R = 2,73$ min, YMC Combi S5 ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 %- H_3PO_4 al 0,2 %, Disolvente final: MeOH ac. al 90 %- H_3PO_4 al 0,2 %, CL/EM: m/e 228,26 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 250,14 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Preparación 1B: ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico



Una mezcla de 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo (5,05 g, 22,22 mmol) en ácido acético (11,1 ml), HCl conc. (33,2 ml) y agua (11,1 ml), se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de N₂, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (66 ml). El producto se separó en forma de una capa de aceite. La suspensión se enfrió a 0 °C en un baño de hielo durante 30 min con agitación ocasional y el producto cristalizado se recogió por filtración y se enjuagó varias veces con agua y se secó al vacío para obtener ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico (1B, 4,77 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. HPLC: t_R = 2,47 min, YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %. CL/EM: m/e 247,2 (M+H)⁺, 229,2 (M+H-H₂O)⁺.

10 Preparación 1C: ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico (1C)



Una mezcla de ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico (1 g, 4,06 mmol), hidróxido potásico (0,770 g, 13,72 mmol), monohidrato de hidrazina (0,348 ml, 6,09 mmol) y etilenglicol (5 ml), se calentó a 130 °C durante 1,5 h. El condensador se retiró y la mezcla se calentó a 200 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo con un condensador de reflujo durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N a un volumen de reacción total de 25 ml. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para obtener ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico en forma de un sólido de color blanco (1C, 923 mg, rendimiento del 93 %). HPLC: t_R = 3,7 min, Chromolith SpeedRod 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - H₃PO₄ al 0,2 %; Disolvente final: MeOH ac. 90 % - H₃PO₄ al 0,2 %, CL/EM: m/e 215,19 (M+H-H₂O)⁺.

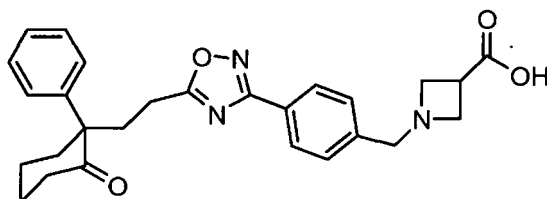
Ejemplo 1:

A una solución en agitación del ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico (0,118 g, 0,508 mmol) y el 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*tert*-butilo (Intermedio 1, 0,155 g, 0,508 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadió la 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,095 ml, 0,609 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente y se siguió por CL/EM. Después de 90 min, se añadió TBAF (0,609 ml, 0,609 mmol) a la reacción. Se encontró que la reacción había terminado después de 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, seguido de salmuera. Después se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido vidrioso. CLEM del 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (Condiciones: Inicio % de B = 0; Final % de B = 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Longitud de onda = 220; Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 % y Columna 4 = Phenomenex Luna 5u C18, 4,6 x 30 mm (grad. 2 min)) (M+H)⁺ = 502,39. Tiempo de retención = 1,927.

El sólido vidrioso 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo se disolvió en 3 ml de HCl 4 N en dioxano y la mezcla se agitó durante 5 h. La reacción se siguió por CL/EM y se evaporó y se secó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex S10 30 x 100 mm, tiempo de gradiente de 40 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %) para dar el ácido 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (47,5 mg, rendimiento = 21 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 446,17 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,1 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,36 (d, J = 7,28 Hz, 4H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 2H), 2,2-2,33 (m, 2H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,33-1,79 (m, 8H).

EJEMPLO 2

ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico

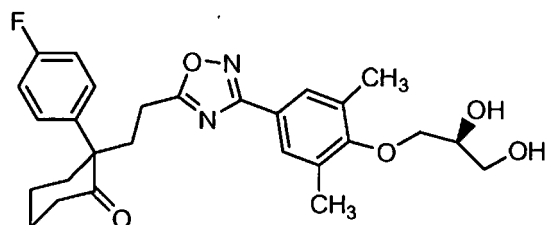


(2)

Una mezcla de ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico (24,32 mg, 0,099 mmol, Preparación 1B), 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-metilo (26 mg, 0,099 mmol), HOBT (15,12 mg, 0,099 mmol) y EDAC (18,93 mg, 0,099 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-(N'-(3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoiloil)carbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-metilo en bruto (26 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 54 %) que se disolvió en tolueno (2 ml) y se calentó a 105 °C durante 8 h. La solución se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 gm, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de metilo (18 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 75 %) que se agitó como una solución en MeOH (1 ml) y una solución ac. 1 N de NaOH (0,19 ml, 0,190 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución ac. 1 N de HCl (0,3 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa (YMC- 20 x 50 mm S- 10 columna ODS) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % y TFA al 0,1 % durante un gradiente de 10 minutos. La fracción pura se concentró para proporcionar ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, TFA (13 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite incoloro. CL/EM: m/e 460,21 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ ppm 1,75-1,81 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,34 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,08 (d, 2H).

EJEMPLO 3

2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona

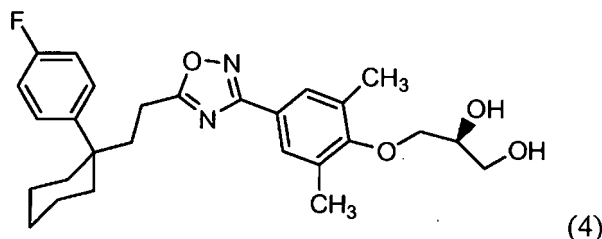


(3)

Una solución de ácido 3-(1-(4-fluorofenil)-2-oxociclohexil)propanoico (30 mg, 0,114 mmol, Preparación 1B) y (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetilbenzoimidamida (33,4 mg, 0,114 mmol) en diclorometano (900 µl), se trató con N,N'-diisopropilcarbodiimida (19 µl, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (900 µl) y se trató con una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1 N en THF (57 µl, 0,057 mmol). Después de 2,5 h, se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetra-n-butilamonio adicional en THF (28 µl, 0,028 mmol) y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (1,5 ml). Después de 1 min, el baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 55 min más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC auto prep. de fase inversa (Phenomenex S10 30 x 100 mm, tiempo de gradiente de 40 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %) para obtener 2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (23,2 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 483,16 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,59 (s, 2H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,33-2,2 (m, 2H), 2,56-2,74 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,63-1,85 (m, 4H).

EJEMPLO 4

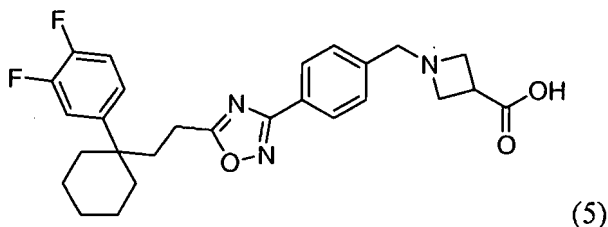
2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona



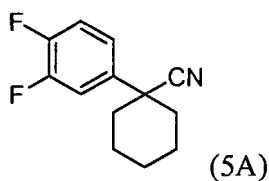
Una solución de ácido 3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propanoico (20 mg, 0,08 mmol, Preparación 1C) y (R)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-hidroxi-3,5-dimetilbenzoimidamida (23,5 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1,5 ml), se trató con *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (15 μ l, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se trató con una solución 1 N de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (40 μ l, 0,04 mmol). Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se enfrió a 0 °C y se trató con TFA (1 ml). Después de 1 min, el baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC autoprep. de fase inversa (Phenomenex S10 30 x 100 mm, tiempo de gradiente de 40 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %) para obtener 2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (37,4 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. CL/EM: m/e 469,20 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,64 (s, 2H), 7,33-7,51 (m, 2H), 6,92-7,15 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 2H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,03-2,18 (m, 4H), 1,55-1,81 (m, 4H), 1,31-1,56 (m, 4H).

EJEMPLO 5

ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico

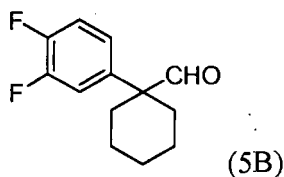


Preparación 5A: 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



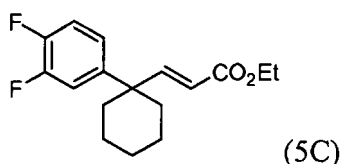
A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)acetonitrilo (2 g, 13,06 mmol) en 20 ml de DMF a 0 °C, se le añadió hidruro sódico al 60 % (1,149 g, 28,7 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,5-dibromopentano (1,779 ml, 13,06 mmol) en 20 ml de DMF y la mezcla se agitó a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con EtOAc y se lavaron con salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Este se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice) eluyendo con 1:9 de EtOAc-hexano para dar 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexano-carbonitrilo (2,52 g, 11,39 mmol, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,12-7,35 (3 H, m), 2,14 (2 H, d, J = 11,86 Hz), 1,75-1,95 (6H, m), 1,64-1,75 (2 H, m).

Preparación 5B: 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbaldehído



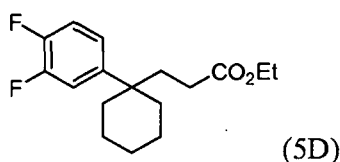
- 5 A una solución de 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (1 g, 4,52 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C, se le añadió DiBAL-H 1 M (9,94 ml, 9,94 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó a una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con la adición gota a gota de 0,8 ml de MeOH y se agitó durante 5 min. A la mezcla se le añadió lentamente con agitación 15 ml de HCl 2 N. Después de agitar durante 20 min, el producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbaldehído en forma de un aceite.

Preparación 5C: 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo



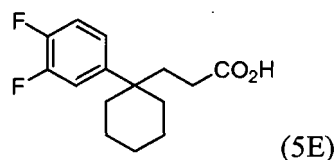
- 15 A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,802 ml, 9,00 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se le añadió t-butoxido potásico 1 M (9,00 ml, 9,00 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de 15 min, se añadió una solución de 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (1009 mg, 4,5 mmol) en 10 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por Combiflash (80 g gel de sílice) eluyendo con 5:95 de EtOAc - hexano para dar 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (608 mg, rendimiento del 45,9 % durante 2 etapas) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 6,98-7,16 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 15,82 Hz), 5,60 (1H, d, J = 16,26 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,18 Hz), 1,83-2,06 (4H, m), 1,40-1,61 (6H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,03 Hz).

Preparación 5D: 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoato de etilo



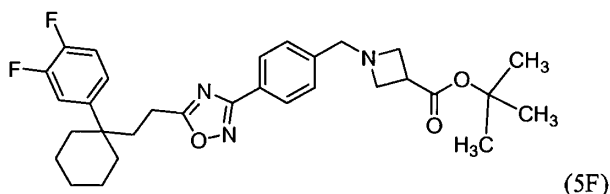
- 30 A una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (550 mg, 1,869 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadieron ~150 mg de Pd al 10 %/C (húmedo, 50 %) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante 6 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se evaporó para dar 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoato de etilo en forma de un aceite. CL/EM: m/e 297,16 (M+H)⁺.

Preparación 5E: ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico



- 40 A una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoato de etilo (540 mg, 1,822 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió NaOH 1 N (3,64 ml, 3,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Desde que la reacción no se completó según TLC, se añadieron 1,82 ml más de NaOH 1 N y se continuó agitando durante 3 h. El análisis de TLC mostró que la reacción estaba completa. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con la adición de 6 ml de HCl 1 N y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil) propanoico (489 mg, 1,822 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 5F: 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico (0,050 g, 0,186 mmol) y 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*tert*-butilo (0,057 g, 0,186 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,032 ml, 0,205 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CL/EM indicó la finalización de la formación de la primera amida. Después, se añadió TBAF 1 M (0,205 ml, 0,205 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

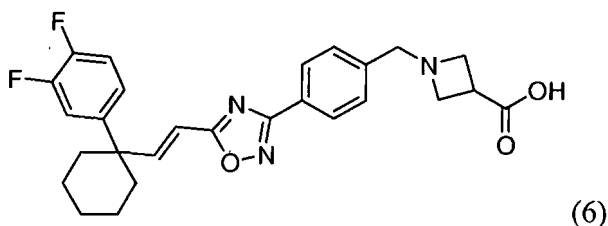
El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por CombiFlash (12 g gel de sílice) eluyendo con 3:7 de EtOAc-hexano para dar 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (50,1 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 50,0 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,96 (2H, d, J = 8,35 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,79 Hz), 7,03-7,21 (3H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 3,21-3,32 (4H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 2,03-2,13 (4H, m), 1,23-1,89 (13H, m), 1,45 (9H, s).

Ejemplo 5:

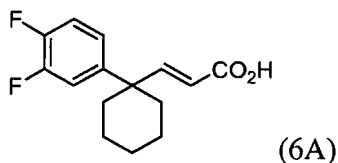
A 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (50,1 mg, 0,093 mmol), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El ácido se evaporó para dar un residuo oleoso. Este se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phen-Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, Dis A: MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, Dis B: MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %, Inicio % de B: 50, Final % de B: 100, Tiempo de Gradiente: 10 min) para dar ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, TFA (40,5 mg, 0,067 mmol, rendimiento 71,5 %) en forma de un sólido espumoso. CL/EM: m/e 482,14 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) 8 ppm 12,51 (1H, s a), 8,02 (2H, d, J = 7,03 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,91 Hz), 6,98-7,21 (3H, m), 4,28-4,62 (4H, m), 4,01-4,24 (2H, m), 3,53-3,83 (1H, m), 2,49-2,68 (2H, m), 1,94-2,18 (4H, m), 1,21-1,72 (8H, m).

EJEMPLO 6

Ácido (E)-1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico

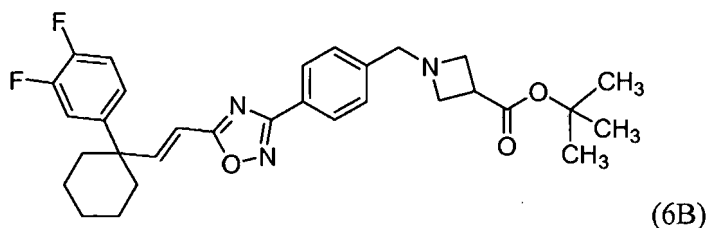


Preparación 6A: ácido (E)-3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrílico



A una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (Preparación 5C, 53 mg, 0,180 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 M (0,216 ml, 0,216 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó mediante la adición de 0,3 ml de HCl 1 N y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el ácido (E)-3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrílico en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) 8 ppm 11,94 (1H, s a), 7,11 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 15,82 Hz), 6,98 - 7,06 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 15,82 Hz), 1,83-2,06 (4H, m), 1,37-1,65 (6H, m).

Preparación 6B: 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de (E)-*tert*-butilo



A una solución de ácido (E)-3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrílico (47,9 mg, 0,18 mmol) y 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*tert*-butilo (55,0 mg, 0,180 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,031 ml, 0,198 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de 2,5 h, la CL/EM indicó la finalización de la primera reacción de formación de amida. A continuación, se añadió TBAF 1 M (0,198 ml, 0,198 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h.

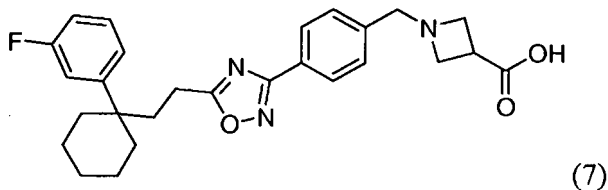
La mezcla se añadió a EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un residuo oleoso, que se purificó por Combiflash (gel de sílice de 12 g) eluyendo con 3:7 de EtOAc-hexano para dar 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (59 mg, 0,110 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de un aceite. CL/EM: m/e 536,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 8,00 (2H, d, J = 8,35 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,91 Hz), 7,12 (1H, d, J = 16,26 Hz), 7,07-7,22 (3H, m), 6,22 (1H, d, J = 16,26 Hz), 3,65 (2H, s), 3,51-3,56 (2H, m), 3,22-3,31 (3H, m), 1,93-2,14 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,39-1,66 (7H, m).

EJEMPLO 6

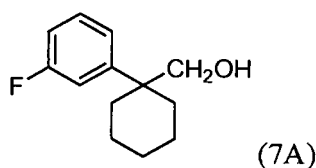
Se disolvió 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de (E)-*tert*-butilo (59 mg, 0,110 mmol) en TFA (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temp. ambiente. El ácido se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en 2 ml de DMF y se purificó por CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters SunFire C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna de Guarda: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 15-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se obtuvo ácido (E)-1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico en forma de un sólido ceroso (28,7 mg, rendimiento del 54,3 %). CL/EM: m/e 479,7 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (2H, d, J = 8,28 Hz), 7,55 (1H, ddd, J = 12,99, 7,97, 2,38 Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 7,31 (1H, ddd, J = 6,46, 4,33, 2,01 Hz), 7,15 (1H, d, J = 16,31 Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,56 Hz), 3,65 (2H, s), 3,44 (2H, s a), 3,25 (3H, m), 2,08 (4H, m), 1,47 (6H, m).

EJEMPLO 7

ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



Preparación 7A: (1-(3-fluorofenil)ciclohexil)metanol

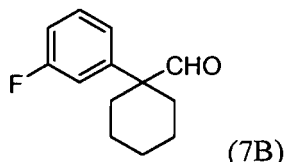


A una solución de ácido 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarboxílico (0,8 g, 3,60 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2 M (2,500 ml, 5,0 mmol) en THF y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con Na₂SO₄·10H₂O y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite

y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con HCl 1 N seguido de NaOH 1 N y salmuera. La fase de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 1-(3-fluorofenil)ciclohexil)metanol (675 mg, 3,24 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,33 (1H, td, $J = 8,02, 6,37$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 7,91$ Hz), 7,09 (1H, dt, $J = 11,26, 2,17$ Hz), 6,89-6,96 (1H, m), 3,50 (2H, s), 2,10 (2H, dd, $J = 12,85, 3,84$ Hz), 1,30-1,66 (9H, m).

5

Preparación 7B: 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído



10 A una solución de cloruro de oxalilo (0,851 ml, 9,72 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 a -20°C , se le añadió gota a gota DMSO (0,690 ml, 9,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió gota a gota una solución de 1-(3-fluorofenil)ciclohexil)metanol (675 mg, 3,24 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó durante 30 min a -20°C . Después, se añadió gota a gota trietilamina (1,807 ml, 12,96 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h a una temperatura en el intervalo de -20°C a 20°C y después durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se diluyó con Et_2O y se lavó con agua y salmuera. Los lavados combinados se extrajeron de nuevo con Et_2O una vez y se lavó con salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice) eluyendo con 5:95, seguido de 2:8 de EtOAc-hexano para dar 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (470 mg, rendimiento del 70,3 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,37 (1H, s), 7,33 (1H, td, $J = 8,02, 6,15$ Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,04 (1H, dt, $J = 10,77, 2,20$ Hz), 6,94-7,00 (1H, m), 2,28 (2H, dd, $J = 13,51, 4,94$ Hz), 1,83 (2H, ddd, $J = 13,62, 10,55, 3,30$ Hz), 1,29-1,72 (6H, m).

15

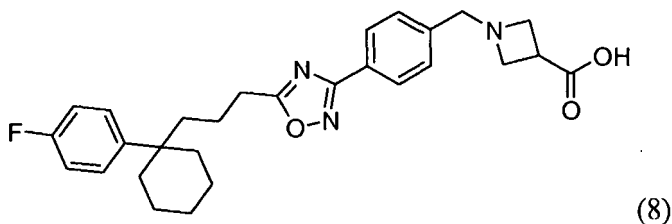
20

Ejemplo 7:

25 El compuesto del título se preparó usando el protocolo experimental indicado para los compuestos en el Ejemplo 5 empleando 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (Preparación 7B). CL/EM: m/e 464,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,33 (1H, s a), 8,04 (2H, d, $J = 7,03$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 7,91$ Hz), 7,26-7,33 (1H, m), 7,12 (1H, d, $J = 7,91$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 10,99$ Hz), 6,88 (1H, td, $J = 8,24, 1,98$ Hz), 4,43 (2H, s a), 4,36 (2H, s), 4,01-4,17 (2H, m), 3,54-3,82 (1H, m), 2,52-2,61 (2H, m), 2,04-2,18 (4H, m), 1,33-1,70 (8H, m).

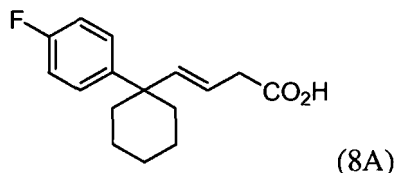
30 EJEMPLO 8

ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



35

Preparación 8A: ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico

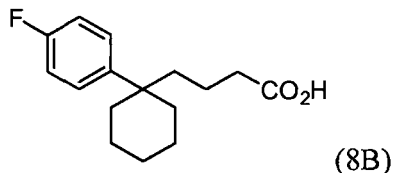


40 A una suspensión en agitación de 1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (160 mg, 0,776 mmol) y bromuro de 2-carboxietiltrifenilfosfonio (483 mg, 1,164 mmol) en THF (7 ml) a -78°C , se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (2,172 ml, 2,172 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y 30 min a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 3 ml de HCl 1 N, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por Combiflash (gel de sílice de 24 g) eluyendo con 5:95, seguido de 3:7 de EtOAc-hexano, para dar ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico (37,7 mg, 0,144 mmol, rendimiento del 18,53 %) junto con el material de partida sin reaccionar (41,5 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,28-7,33 (2H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 5,97 (1H, dt,

45

J = 11,64, 1,76 Hz), 5,58 (1H, dt, J = 11,64, 7,25 Hz), 2,59 (2H, dd, J = 7,25, 1,76 Hz), 1,86-1,96 (2H, m), 1,54-1,76 (8H, m), 1,22-1,33 (2H, m).

Preparación 8B: ácido 4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)butanoico



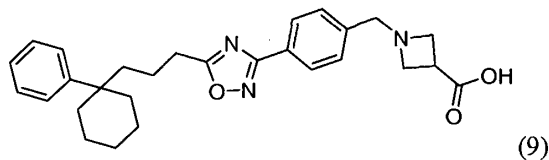
A una solución de ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico (37,3 mg, 0,142 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C (50 % húmedo) y la solución se agitó en una atmósfera de (0,34 MPa (50 psi)) durante 4 h. Después de la retirada del catalizador por filtración a través de Celite, el disolvente se evaporó para dar ácido 4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)butanoico (30 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 9,80 (1H, s a), 7,42-7,49 (1H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 6,98 (2H, t, J = 8,79 Hz), 2,11 (2H, t, J = 7,47 Hz), 1,97-2,07 (2H, m), 1,17-1,61 (10H, m).

Ejemplo 8:

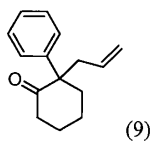
El Ejemplo 8 se preparó usando el protocolo experimental general indicado para la preparación de compuestos en el Ejemplo 5, empleando ácido 4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)butanoico (Preparación 8B). CL/EM: m/e 478,09 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 8,83 (1H, s a), 8,09 (2H, d, J = 7,91 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,35 Hz), 7,19-7,30 (2H, m), 6,98 (2H, td, J = 8,79, 4,39 Hz), 4,54 (2H, s a), 4,38 (2H, s a), 3,77-4,16 (3H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,25 Hz), 2,04 (4H, t, J = 7,47 Hz), 1,18-1,65 (10H, m).

EJEMPLO 9

ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico

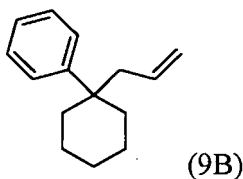


Preparación 9A: 2-alil-2-fenilciclohexanona



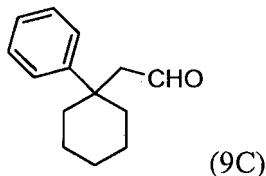
A una solución de 2-fenilciclohexanona (2 g, 11,48 mmol) en 50 ml de DME anhidro en un baño de hielo, se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica 1 M (12,63 ml, 12,63 mmol) y la solución se agitó a la misma temp. durante 20 minutos. En un matraz separado, se disolvió un dímero de cloruro de alilpaladio (0,104 g, 0,287 mmol) en 10 ml de DME anhidro y se añadió trifenilfosfina (0,151 g, 0,574 mmol) a la solución. Se agitó durante 20 minutos a temp. ambiente y después se añadió acetato de alilo (1,300 ml, 12,05 mmol). Esta solución se añadió gota a gota a la solución aniónica y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer una vez con hexano y se combinaron. Se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice) eluyendo con hexano, seguido de 1:9 de EtOAc-hexano, para dar 2,24 g de 2-alil-2-fenilciclohexanona. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,35 (2H, t, J = 7,58 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 5,35-5,52 (1H, m), 4,82-4,97 (2H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 2,39-2,55 (2H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 1,89-1,99 (1H, m, J = 9,39, 6,15, 2,88, 2,88 Hz), 1,62-1,81 (4H, m).

Preparación 9B: (1-alilciclohexil)benceno



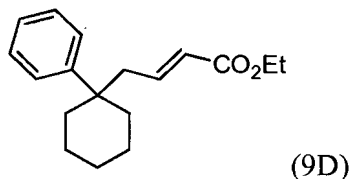
- 5 A una solución de 2-alil-2-fenilciclohexanona (1,97 g, 9,19 mmol) en etilenglicol (8 ml, 143 mmol), se le añadieron hidrazina (0,8 ml, 25,5 mmol) e hidróxido potásico (1,547 g, 27,6 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h y se calentó a reflujo en un baño de aceite a 180 °C durante 2,5 h. El análisis de TLC mostró que la formación de hidrazona estaba casi completa. Después, el exceso de hidrazina y agua se destiló en un baño de aceite a 200 °C y se continuó calentando a la misma temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temp. ambiente, se añadió a éter y se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con éter (2 x) y se combinaron. Se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (80 g gel de sílice) eluyendo con hexano, seguido de 5:95 de EtOAc-hexano, para dar el producto (825 mg). RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,31 (4H, d, J = 4,39 Hz), 7,17 (1H, dc, J = 4,39, 4,25 Hz), 5,32-5,45 (1H, m), 4,89 (1H, s), 4,83-4,87 (1H, m), 2,26 (2H, d, J = 7,47 Hz), 2,07 (2H, dd, J = 13,84, 6,59 Hz), 1,33-1,63 (8H, m).

Preparación 9C: 2-(1-fenilciclohexil)acetaldehído



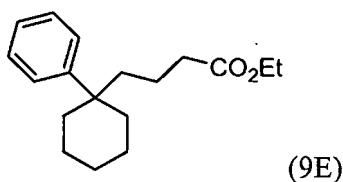
- 20 A una solución de (1-allylcyclohexyl)benceno (210 mg, 1,048 mmol) en THF (5 ml), se le añadió una solución de peryodato sódico (538 mg, 2,52 mmol) en agua (5,00 ml) y 0,105 ml de OsO₄ al 2,5 % en t-BuOH y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 18 h. Se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc y se combinaron. Se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 9,36 (2H, t, J = 3,08 Hz), 7,18-7,42 (5H, m), 2,58 (2H, d, J = 3,30 Hz), 1,34-1,81 (10H, m).

Preparación 9D: 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo



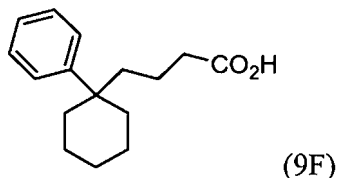
- 30 A una solución de fosonoacetato de trietilo (0,601 ml, 3,00 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota *tert*-butoxido potásico 1 M (3,00 ml, 3,00 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temp. Después, se añadió gota a gota una solución de 2-(1-fenilciclohexil)acetaldehído (405 mg, 2,0 mmol) en 4 ml de THF y la mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C y durante 1,5 h a temp. ambiente. Se añadió a EtOAc y se lavó con agua (2 x) y NH₄Cl saturado. Se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (80 g gel de sílice), eluyendo con 5:95 de EtOAc-hexano, para dar 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo (213,7 mg). RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,27-7,37 (4H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 6,60 (1H, ddd, J = 15,49, 7,91, 7,80 Hz), 5,66 (1H, dt, J = 15,60, 1,32 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,18 Hz), 2,39 (2H, dd, J = 7,80, 1,21 Hz), 2,11 (2H, dd, J = 13,07, 5,60 Hz), 1,33-1,66 (8H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,18 Hz).

Preparación 9E: 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo



A una solución de 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo (140 mg, 0,514 mmol) en MeOH (15 l), se le añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (0,21 MPa (30 psi)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,31 (2H, s), 7,30 (2H, s), 7,13-7,20 (1H, m), 4,06 (2H, c, J = 7,03 Hz), 2,04-2,13 (4H, m), 1,33-1,63 (10H, m), 1,24-1,32 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,14 Hz).

Preparación 9F: ácido 4-(1-fenilciclohexil)butanoico



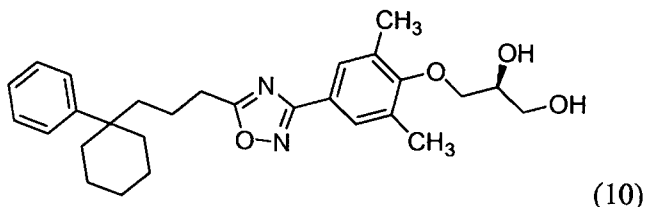
A una solución de 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo (0,211 g, 0,77 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió hidróxido sódico 1 M (1,155 ml, 1,155 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 5 h. Después, se añadieron 0,39 ml más de NaOH 1 M y se continuó agitando durante 3 h. A la mezcla se le añadieron 2 ml de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso, que se convirtió en un sólido de color blanco tras el almacenamiento a temp. ambiente.

Ejemplo 9

El Ejemplo 9 se preparó usando el protocolo experimental indicado para los compuestos en el Ejemplo 5, empleando ácido 4-(1-fenilciclohexil) butanoico (Preparación 8F). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 8,10 (2H, d, J = 7,47 Hz), 7,65 (2H, d, J = 7,47 Hz), 7,22-7,40 (4H, m), 7,15 (1H, t, J = 6,81 Hz), 4,52 (2H, d, J = 14,06 Hz), 4,21-4,45 (4H, m), 3,61-3,81 (1H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,25 Hz), 2,13 (2H, dd, J = 12,52, 5,05 Hz), 1,31-1,69 (10H, m).

EJEMPLO 10

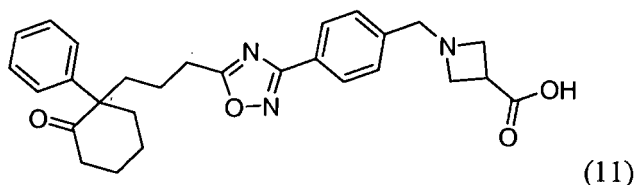
(S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol



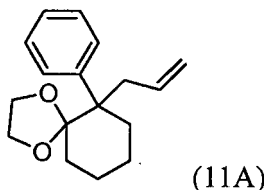
El compuesto del título se preparó usando el protocolo experimental indicado para el compuesto en el Ejemplo 4, empleando ácido 4-(1-fenilciclohexil)butanoico (Preparación 9F). CL/EM: m/e 465,16 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,64 (2H, s), 7,21-7,33 (4H, m), 7,04-7,15 (1H, m), 6,77-6,78 (1H, m), 3,97-4,13 (1H, m), 3,68-3,92 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,25 Hz), 2,27 (6H, s), 2,03 (2H, d, J = 7,03 Hz), 1,23-1,65 (12H, m).

EJEMPLO 11

ácido 1-(4-(5-(3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)azetidina-3-carboxílico

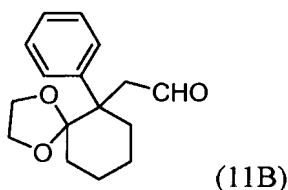


Preparación 11A: 6-Alil-6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano



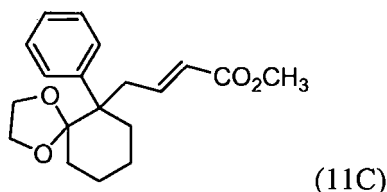
- 5 Una solución de 2-alil-2-fenilciclohexanona (370 mg, 1,727 mmol), etilenglicol (0,481 ml, 8,63 mmol) y ácido tósico (32,8 mg, 0,173 mmol) en benceno (10 ml), se calentó a reflujo en una trampa Dean-Stark durante 1,5 h. Después, se añadieron 0,3 ml de etilenglicol y ~20 mg de ácido tósico y la mezcla continuó a reflujo durante 15 h más. Después de un período de refrigeración, se añadieron 2 ml de NaHCO₃ saturado y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo una vez con EtOAc y se combinaron. Los
- 10 extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (40 g gel de sílice), eluyendo con 1:9 de EtOAc-hexano, para dar 444,5 mg de cetal en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,56 (2H, d, J = 7,25 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 5,22-5,35 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 16,70 Hz), 4,86 (1H, d, J = 10,11 Hz), 3,77 (1H, c, J = 7,03 Hz), 3,67 (1H, td, J = 6,87, 4,94 Hz), 3,57 (1H, td, J = 6,76, 4,94 Hz), 2,85-3,04 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J = 14,39, 8,68 Hz), 2,26 (1H, ddd, J = 13,68, 8,84, 5,16 Hz), 1,50-1,92 (7H, m).
- 15

Preparación 11B: 2-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)acetaldehído



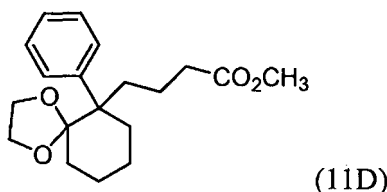
- 20 A una solución de 6-alil-6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (444 mg, 1,719 mmol) en THF (5 ml), se le añadió una solución de peryodato sódico (441 mg, 2,062 mmol) en agua (5,00 ml) y 0,175 ml de OsO₄ al 2,5 % en t-BuOH y la mezcla se agitó durante 3 h. Al final de la agitación, se añadió a EtOAc y se lavó con agua, Na₂S₂O₃ ac. y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso.
- 25

Preparación 11C: 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)but-2-enoato de (E)-metilo



- 30 Una solución de 2-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)acetaldehído (0,448 g, 1,72 mmol) y (trifenilfosforanilideno)-acetato de metilo (1,150 g, 3,44 mmol) en THF (7 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriarse, se evaporó y el residuo se purificó por Combiflash (40 g gel de sílice), eluyendo con 1:9 de EtOAc-hexano para dar 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)but-2-enoato de (E)-metilo en forma de un aceite (136 mg). CL/EM: m/e 317,20 (M+H)⁺.
- 35

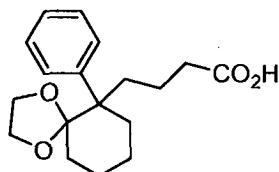
Preparación 11D: 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)butanoato de metilo



- 40 A una solución de 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)but-2-enoato de (E)-metilo (136 mg, 0,430 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (0,17 MPa (25 psi)) durante 3,5 h. Se filtró a través de Celite y se evaporó para dar un residuo oleoso. CL/EM: m/e

319,10 (M+H)⁺.

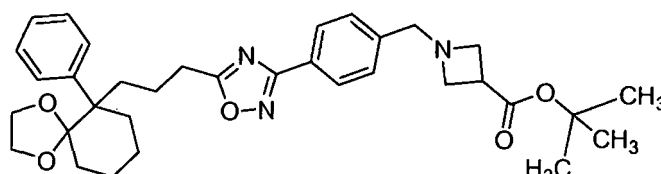
Preparación 11E: ácido 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)butanoico



(11E)

A una solución de 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)butanoato de metilo (0,137 g, 0,43 mmol) en MeOH (3 ml), se le añadió hidróxido sódico 1 N (1,290 ml, 1,290 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 4 h. Se hizo ácida con 1,4 ml de HCl 1 N y el producto se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo sólido (128 mg).

Preparación 11F: 1-(4-(5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



(11F)

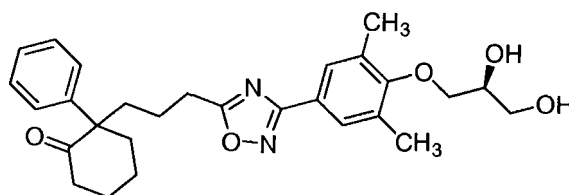
A una solución de 1-(4-(N'-hidroxicarbamimidóil)bencil)azetidin-3-carboxilato de (Z)-*tert*-butilo (50 mg, 0,164 mmol) y ácido 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)butanoico (59,8 mg, 0,196 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (0,031 ml, 0,196 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temp. ambiente. Después de 1 h, la CL/EM (78045-023-01) mostró que la primera reacción estaba completa. Después se añadió TBAF 1 M (0,213 ml, 0,213 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 18 h. Se repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (gel de sílice de 24 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc-hexano para dar 1-(4-(5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (45,3 mg). CL/EM: m/e 574,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 11:

Se disolvió 1-(4-(5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,078 mmol) en 1 ml de HCl 4 N en dioxano y la solución se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Después, el ácido y el disolvente se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente 5 veces con acetonitrilo. El residuo final se disolvió en CH₂Cl₂ y se evaporó para dar un residuo oleoso, que se secó al vacío para dar un residuo sólido espumoso de color blanco. El material resultante se purificó por HPLC prep. (Waters Sunflower C-18 19 x 100 mm p/guarda, Disolvente A: H₂O al 95 %, CH₃CN al 5 %, TFA al 0,05 %, Disolvente B: CH₃CN al 95 %, H₂O al 5 %, TFA al 0,05 %; % inicio B = 20, % final B = 100) para proporcionar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido ceroso (32 mg). CL/EM: m/e 474,09 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,98 (2H, d, J = 7,91 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,91 Hz), 7,28 (2H, t, J = 7,47 Hz), 7,14-7,22 (1H, m), 7,07 (2H, d, J = 7,47 Hz), 4,19-4,58 (4H, m), 4,01 (2H, s), 3,45-3,79 (1H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 2,10-2,36 (2H, m), 1,77-1,95 (2H, m), 1,50-1,74 (6H, m), 1,29-1,47 (1H, m).

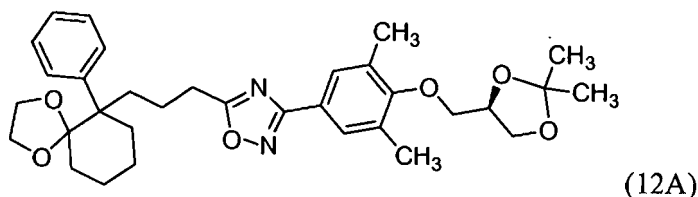
EJEMPLO 12

2-(3-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-fenilciclohexanona



(12)

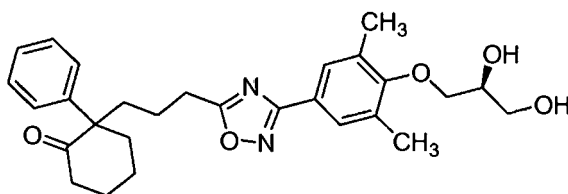
Preparación 12A: 3-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol



(12A)

A una solución de ácido 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)butanoico (62,0 mg, 0,204 mmol) y (R,Z)-4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N'-hidroxi-3,5-dimetilbenzoimidamida (50 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,032 ml, 0,204 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temp. ambiente. Después, se añadió TBAF 1 M (0,221 ml, 0,221 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 18 h. Se repartió entre EtOAc y agua, y la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (gel de sílice de 24 g), eluyendo con 3:7, seguido de 1:1 EtOAc-hexano, para dar 3-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol en forma de un aceite (57 mg). CL/EM: m/e 563,21 (M+H)⁺.

Preparación 12B: 2-(3-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-fenilciclohexanona

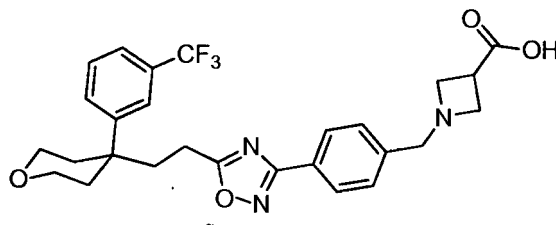


(12B)

A una solución de 3-(4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-3,5-dimetilfenil)-5-(3-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6-il)propil)-1,2,4-oxadiazol (57 mg, 0,101 mmol) en ácido acético (1 ml), se le añadió HCl 1 N (0,2 ml, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en Na₂CO₃ saturado y el producto se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por Combiflash (gel de sílice de 24 g), eluyendo con 1:1, seguido de 7:3 de EtOAc-hexano, para proporcionar 2-(3-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxipropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-fenilciclohexanona en forma de un sólido (34,4 mg). CL/EM: m/e 479,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,67 (2H, s), 7,31-7,38 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,25 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,47 Hz), 4,06-4,15 (2H, m), 3,75-3,90 (5H, m), 2,70-2,81 (3H, m), 2,26-2,38 (8H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 1,59-1,78 (6H, m), 1,37-1,52 (1H, m).

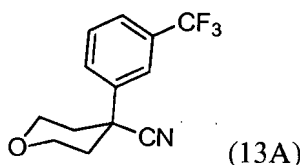
EJEMPLO 13

ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



(13)

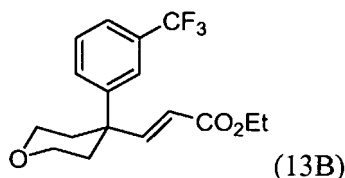
Preparación 13A: 4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo



(13A)

Una solución de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (2 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (1,05 g, 26,3 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en DMF (10 ml), se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (2 g, 13,98 mmol) en DMF (20 ml) durante un periodo de 30 min. La suspensión de color oscuro se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución ac. al 10 % de LiCl (50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml, 2x). Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con una solución ac. al 10 % de LiCl (30 ml, 3x) y salmuera (25 ml, 2x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para obtener un aceite de color pardo oscuro (HPLC y CL/EM). El aceite en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 10 % en heptano, seguido de EtOAc al 20 % en heptano, proporcionó 4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,31 g, rendimiento del 84 %). HPLC: t_R = 2,75 min, YMC Combi S5 ODS 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - H₃PO₄ al 0,2 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - H₃PO₄ al 0,2 %, CL/EM: m/e 256,06 (M+H)⁺, 229,02 (M+H-HCN)⁺.

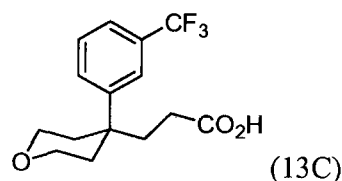
Preparación 13B: 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo



Una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (18,34 ml, 18,34 mmol) en tolueno se añadió gota a gota a una solución de 4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (2,31 g, 9,17 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se diluyó con EtOAc, y una solución ac. 2 N de HCl. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se lavaron con una solución ac. 2 N de HCl y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para producir 0,83 g de un aceite de color naranja que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep de 40 g). La elución con EtOAc al 20 % en hexanos, seguido de EtOAc al 30 % en hexanos, proporcionó 4-(3-(trifluorometil)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (970 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite de color amarillo viscoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,44 (s, 1H), 7,37-7,72 (m, 4H), 3,93 (ddd, 2 H), 3,60 (dt, 2H), 2,45 (d, 2H), 1,97-2,24 (m, 2H).

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,95 ml, 16,9 mmol) y bromuro de litio anhidro (489 mg, 5,63 mmol) a una solución en agitación de 4-(3-(trifluorometil)fenil)-tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (485 mg, 1,88 mmol) en THF (15 ml). Después de 20 min, se añadió fosonoacetato de trietilo (1,12 ml, 5,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más cantidad de *N,N*-diisopropiletilamina (980 µl, 5,64 mmol) y se continuó agitando durante 160 min más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución ac. 1 N de HCl. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución ac. 1 N de HCl y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo transparente que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep de 12 g). La elución con EtOAc al 5 %, 10 % y 20 % en hexanos proporcionó 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo (569 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,38-7,68 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,19 (c, 2H), 3,76 (dd, 4H), 2,06-2,34 (m, 4H), 1,29 (t, 3H).

Preparación 13C: ácido 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)propanoico



Una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilato de etilo (101 mg, 308 µmol) y óxido de platino (IV) (10,3 mg, 46 µmol) en etanol (2 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera durante 4,25 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un filtro Whatman Autovial y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)propanoato de etilo (99 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34-7,60 (m, 4H), 4,02 (c, 2H), 3,81 (ddd, 2H), 3,43-3,63 (m, 2H), 2,07-2,23 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 4H), 1,19 (t, 3H).

Una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il) propanoato de etilo (99 mg, 302 μ mol) en una mezcla 1:1 de THF y MeOH (1,088 ml), se trató con una solución ac. 2,78 M de NaOH (544 μ l, 1,512 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con una solución ac. 1 N de HCl (8 ml). Después de una breve sonicación (< 1 min), se observó una precipitación. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para obtener ácido 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)propanoico (77 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,38-7,62 (m, 4H), 3,81 (ddd, 2H), 3,54 (ddd, 2H), 2,08-2,29 (m, 2H, m), 1,93-2,04 (m, 4H), 1,84-1,93 (m, 2H).

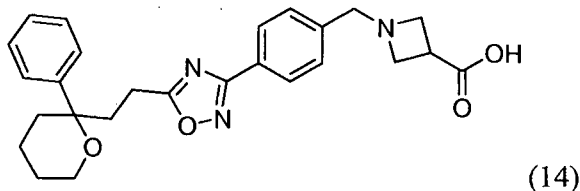
Ejemplo 13:

Se añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (15 mg, 119 μ mol) a una solución en agitación de ácido 3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)propanoico (30 mg, 99 μ mol) y 1-(4-(*N'*-hidroxicarbamimidoyl)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 99 μ mol) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml) y se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (99 μ l, 99 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep de 12 g) y eluyendo con EtOAc al 50 % y 70 % en hexanos para obtener 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (46,5 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

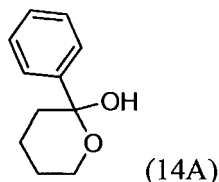
Una solución de 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (46 mg, 80 μ mol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida, seguido de co-evaporación con éter. El producto en bruto se purificó por HPLC autoprep. de fase inversa (Phenomenex S10 30 x 100 mm, tiempo de gradiente de 40 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %) para obtener ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (25 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 516,19 ($M+H$) $^+$. RMN 1 H (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,09 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,49-7,59 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,29-4,42 (m, 4H), 3,87 (ddd, J = 11,73, 5,46, 3,64 Hz, 2H), 3,72 (dt, J = 16,75, 8,31 Hz, 1H), 3,45-3,63 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 2H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,27-2,32 (m, 2H), 1,90-2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 14

ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico

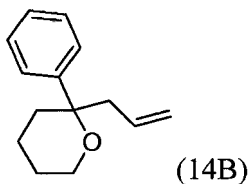


Preparación 14A: 2-feniltetrahydro-2H-piran-2-ol



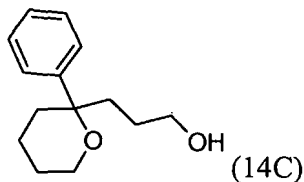
A una solución de delta-valerolactona (1,854 ml, 19,98 mmol) en THF (20 ml), se le añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio 1 M (19,98 ml, 19,98 mmol) a temperatura ambiente (exotérmica) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturada y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc una vez y se combinaron. Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice), eluyendo con 4:6, seguido de 1:1 de EtOAc-hexano para dar 1,97 g de 2-feniltetrahydro-2H-piran-2-ol en forma de un aceite. RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,92-8,00 (1H, m), 7,17-7,60 (5H, m), 3,67 (1H, t, J = 6,15 Hz), 3,03 (1H, t, J = 7,14 Hz), 2,25-2,37 (1H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 1,54-1,71 (2H, m), 1,30-1,43 (1H, m).

Preparación 14B: 2-alil-2-feniltetrahidro-2H-pirano



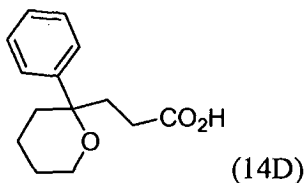
- 5 A una solución de 2-feniltetrahidro-2H-piran-2-ol (1,066 g, 5,98 mmol) y aliltrimetilsilano (1,901 ml, 11,96 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C , se le añadió gota a gota $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,758 ml, 5,98 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 saturado y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc una vez y se combinaron. Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar un residuo oleoso. Se purificó por
- 10 Combiflash (80 g gel de sílice), eluyendo con 1:9, seguido de 4:6 de EtOAc-hexano para dar 2-alil-2-feniltetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite (0,954 g). RMN^1H (400 MHz, CCl_3D) δ ppm 7,10-7,45 (5H, m), 5,47-5,65 (1H, m, $J = 17,19, 10,11, 7,33, 7,33$ Hz), 4,84-5,00 (2H, m), 3,64-3,78 (1H, m), 3,41-3,57 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 1,55-1,81 (4H, m), 1,35-1,54 (2H, m).

15 Preparación 14C: 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol



- 20 A una solución de 2-alil-2-feniltetrahidro-2H-pirano (700 mg, 3,46 mmol) en THF (7 ml) a 0°C , se le añadió gota a gota un complejo de tetrahydrofurano 1 M-borano (1,730 ml, 1,730 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C , se añadió agua (0,07 ml) para destruir el exceso de borano. Después de agitar durante 10 min, se añadió NaOH 3 M (0,42 ml, 1,260 mmol) y se agitó durante 10 min. Después, se
- 25 añadió H_2O_2 al 30 % (0,42 ml, 4,11 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. Se calentó a reflujo durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc (2 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol en forma de un aceite. RMN^1H (400 MHz, CCl_3D) δ ppm 7,11-7,44 (5H, m), 3,66-3,81 (2H, m), 3,48-3,59 (2H, m), 2,22-2,37 (2H, m), 1,35-1,89 (8H, m).

30 Preparación 14D: ácido 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propanoico



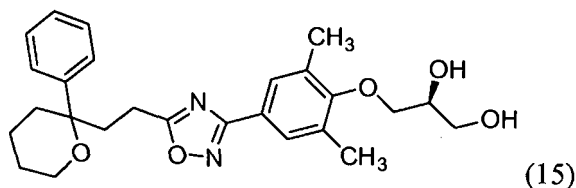
- 35 A una solución de 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propan-1-ol (640 mg, 2,91 mmol) en acetona (10 ml) a 0°C , se le añadió 4,15 ml de reactivo de Jones 0,7 M y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió a CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con agua. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por Combiflash (40 g gel de sílice), eluyendo con 4:6 EtOAc-hexano para dar ácido 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propanoico (346 mg). CL/EM: m/e 235,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Ejemplo 14:

- El compuesto del título se preparó usando el protocolo experimental indicado en el Ejemplo 5 empleando ácido 3-(2-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)propanoico. CL/EM: m/e 448,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN^1H (400 MHz, $\text{METANOL}-d_3$) δ ppm 8,08 (2H, d, $J = 8,35$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,35$ Hz), 7,33-7,46 (4H, m), 7,19-7,28 (1H, m), 4,50 (2H, s), 4,30-4,43 (4H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 2,81-2,96 (1H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 2,29-2,44 (2H, m), 2,14 (1H, ddd, $J = 13,84, 10,33, 6,15$ Hz), 1,78-1,88 (1H, m), 1,57-1,78 (2H, m), 1,38-1,54 (2H, m).
- 45

EJEMPLO 15

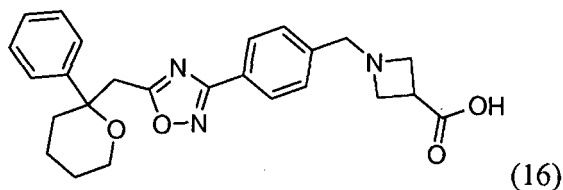
(2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol



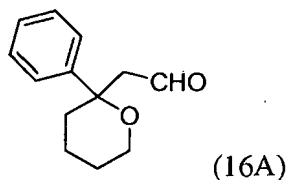
El compuesto del título se preparó usando el protocolo experimental indicado en el Ejemplo 4, empleando ácido 3-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)propanoico (Preparación 14D). CL/EM: m/e 453,13 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 7,68 (2H, s), 7,32-7,43 (3H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 4,04-4,18 (2H, m), 3,70-3,92 (6H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 2,90 (1H, ddd, J = 15,93, 11,32, 4,83 Hz), 2,66 (1H, ddd, J = 16,04, 11,21, 5,27 Hz), 2,31 (6H, s), 2,22-2,43 (2H, m), 2,12 (1H, ddd, J = 13,62, 11,42, 5,27 Hz), 1,76-1,88 (1H, m), 1,56-1,76 (2H, m), 1,40-1,54 (2H, m).

EJEMPLO 16

ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico

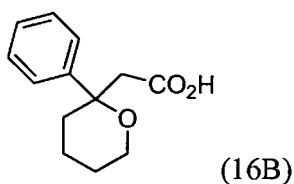


Preparación 16A: 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acetaldehído



A una solución de 2-alil-2-feniltetrahydro-2H-pirano (370 mg, 1,829 mmol, Preparación 14B) en THF (2,5 ml), se le añadió una solución de N-óxido de N-metilmorfolina (321 mg, 2,74 mmol) en agua (2,5 ml) y después también se le añadieron 0,37 ml de OsO₄ al 2,5 % en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ ac. y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo una vez con EtOAc y se combinaron. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml). Una solución de peryodato sódico (469 mg, 2,195 mmol) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a 0 °C. Tan pronto como empezó la adición, se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura y se vertió en EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc y se combinaron. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por Combiflash (40 g gel de sílice), eluyendo con 1:9 de EtOAc-hexano, para dar 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acetaldehído en forma de un aceite (239 mg). RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 9,64-9,68 (1H, m), 7,36-7,46 (4H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 2,58-2,75 (2H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 1,59-1,75 (2H, m), 1,40-1,58 (2H, m).

Preparación 16B: ácido 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acético



A una solución de 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acetaldehído (100 mg, 0,490 mmol) y ácido sulfámico (57,0 mg, 0,587 mmol) en THF (1,5 ml), se le añadió gota a gota una solución de clorito sódico (53,1 mg, 0,587 mmol) en agua

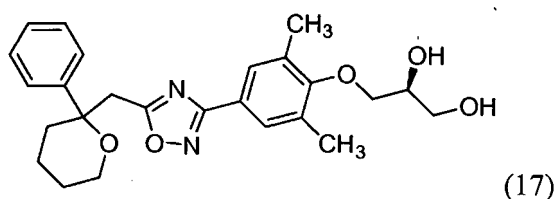
(1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el producto se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar ácido 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acético en forma de un aceite. CL/EM: m/e 221,14 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 16:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general indicado en el Ejemplo 5 empleando ácido 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acético (Preparación 16B). CL/EM: m/e 434,12 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D) δ ppm 8,04 (2H, d, J = 7,03 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,91 Hz), 7,29-7,39 (4H, m), 7,21-7,30 (1H, m), 4,29-4,59 (4H, m), 4,09 (2H, d, J = 1,76 Hz), 3,77 (2H, d, J = 11,42 Hz), 3,44-3,57 (1H, m), 3,28 (2H, s), 2,52 (1H, d, J = 13,62 Hz), 1,85-2,04 (1H, m), 1,28-1,77 (4H, m).

EJEMPLO 17

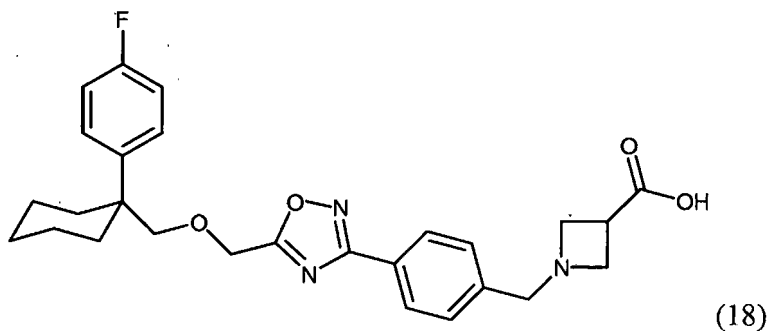
15 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-((2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol



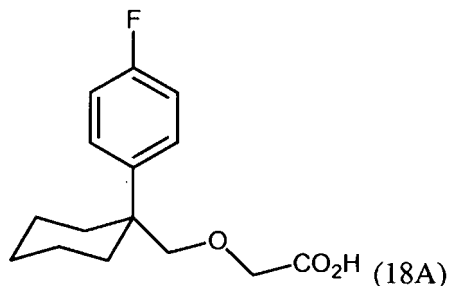
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general indicado en el Ejemplo 4 empleando ácido 2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)acético (Preparación 16B). CL/EM: m/e 439,16 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 7,61 (2H, s), 7,29-7,41 (4H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 3,86-3,93 (1H, m), 3,65-3,85 (4H, m), 3,53 (1H, td, J = 11,21, 2,64 Hz), 3,22-3,36 (2H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,35 (6H, s), 1,95-2,08 (1H, m), 1,37-1,82 (4H, m).

25 EJEMPLO 18

ácido 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



30 Preparación 18A: ácido 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acético



35 Una solución de (1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol (108 mg, 521 μmol) en tolueno se enfrió a 0 °C y se trató con una solución ac. al 50 % de NaOH (500 μl), seguido de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (44 mg, 130 μmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (152 mg, 781 μmol). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El aceite en bruto se sometió a

cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep, gel de sílice de 12 g) y eluyendo con hexanos, seguido de EtOAc al 1 % y al 3 % en hexanos para obtener 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,28-7,46 (m, 2H), 6,92-7,09 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,09 (d, 2H), 1,67-1,86 (m, 2H), 1,47-1,59 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,31-1,38 (m, 2H).

Una solución de 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 310 μmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 85 min. El TFA se retiró a presión reducida, seguido de coevaporación con éter para obtener el ácido 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acético en bruto (79 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,30-7,43 (m, 2H), 6,93-7,17 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,13 (d, 2H), 1,60-1,76 (m, 2H), 1,55 (dd, 3H), 1,26-1,44 (m, 3H).

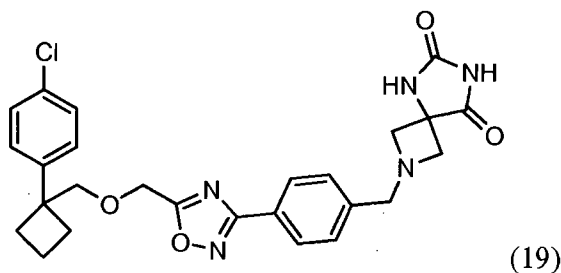
Ejemplo 18:

Se añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (17 mg, 135 μmol) a una solución en agitación de ácido 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acético en bruto (30 mg, 113 μmol) y 1-(4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, 113 μmol) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml) y se trató una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (113 μl, 113 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep de 12 g) y eluyendo con EtOAc al 10 %, 20 % y 30 % en hexanos para obtener 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (38,5 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro.

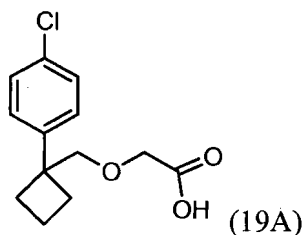
Una solución de 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 69 μmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida, seguido de co-evaporación con éter para obtener un sólido que se agitó con éter (7 ml) durante 3,5 h, se filtró y se secó para obtener ácido 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (26 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 480,21 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,17 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,28, 5,52 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 8,53 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,38 (d, J = 7,53 Hz, 4H), 3,72 (ddd, J = 16,63, 8,78, 8,47 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,68-1,88 (m, 2H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,27-1,47 (m, 3H).

EJEMPLO 19

2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-2,5,7-triazaespiro[3,4]octano-6,8-diona



Preparación 19A: ácido 2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acético

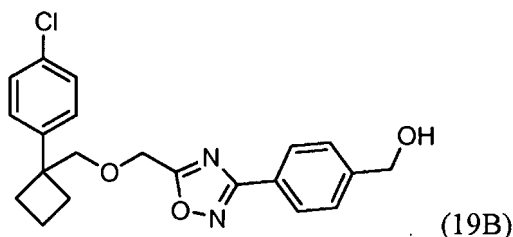


Una solución de 1-(4-clorofenil)ciclobutil)metanol (1,5 g, 7,63 mmol) en tolueno (21 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución ac. al 33 % de NaOH (7,43 ml), seguido de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (647 mg, 1,91 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (1,11 ml, 7,63 mmol). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 50 min. Se añadió más cantidad de bromoacetato de *tert*-butilo (1,11 ml, 7,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más bromoacetato de *tert*-butilo (1,11 ml, 7,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. La

mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep, gel de sílice de 80 g) y eluyendo con hexanos, seguido de EtOAc al 1 % y 2 % en hexanos para obtener 2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (1,77 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,25-7,28 (2H, m), 7,06-7,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,64 (2H, s), 2,22-2,49 (4H, m), 1,98-2,18 (1H, m), 1,73-1,93 (1H, m), 1,45 (9H, s).

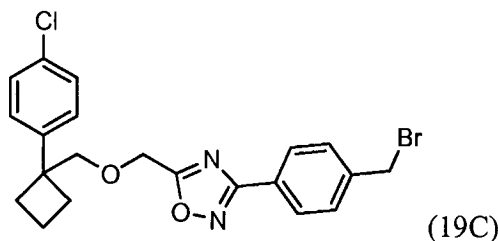
Una solución de 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo (1,77 g, 5,69 mmol) en ácido trifluoroacético (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 37 min. El TFA se retiró a presión reducida, seguido de coevaporación con éter para obtener el ácido 2-((1-2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acético en bruto (1,36 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,27-7,33 (2H, m), 6,97-7,19 (2H, m), 3,99 (2H, s), 3,71 (2H, s), 2,21-2,45 (4H, m), 1,99-2,20 (1H, m), 1,78-1,98 (1H, m).

Preparación 19B: (4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol



Se añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (38 mg, 302 μmol) a una solución en agitación de ácido 2-((1-2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acético en bruto (70 mg, 275 μmol) y *N'*-hidroxi-4-(hidroximetil)benzoimidamida (46 mg, 275 μmol) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo y se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (275 μl , 275 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 110 min y se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Teledyne-Isco RediSep de 12 g) y eluyendo con EtOAc al 5 %, 20 % y 30 % en hexanos para obtener (4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (92 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,06 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,22-7,37 (2H, m), 6,93-7,20 (2H, m), 4,79 (2H, d, $J = 5,94$ Hz), 4,68 (2H, s), 3,77 (1H, s), 2,25-2,50 (4H, m), 1,96-2,18 (1H, m), 1,81-1,97 (1H, m), 1,77 (1H, t, $J = 5,94$ Hz).

Preparación 19C: 3-(4-(bromometil)fenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil) metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió tribromuro de fósforo (30 μl , 323 μmol) a una solución en agitación de (4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol en bruto (83 mg, 215 μmol) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. El extracto de diclorometano se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO_3 y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 3-(4-(bromometil)fenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)-metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol en bruto (91 mg, rendimiento en bruto del 95 %). CL/EM: m/e 448,92 ($M+H$) $^+$.

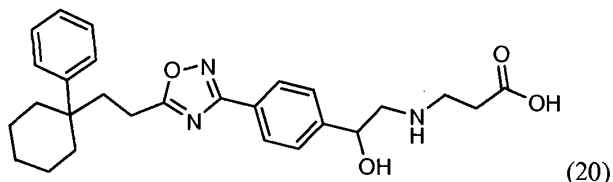
Ejemplo 19

Una solución de 3-(4-(bromometil)fenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol en bruto (47 mg, 105 μmol) y 2,5,7-triazaespiro[3,4]octano-6,8-diona, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 314 μmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 314 μmol) en DMSO seco (3,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC autoprep. de fase inversa (YMC S5 20 x 100 mm, tiempo de gradiente de 10 min, Longitud de onda de detección 220 nm, Disolvente de partida: MeOH ac. al 10 % - TFA al 0,1 %; Disolvente final: MeOH ac. al 90 % - TFA al 0,1 %) para obtener 2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-2,5,7-triazaespiro[3,4]octano-6,8-diona, TFA en forma de un sólido de color blanco (38,5 mg, rendimiento del 58 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,17 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,36$ Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,06-7,22 (2H, m), 4,77 (2H, s), 4,62 (2H, s a), 4,54 (2H, d, $J = 12,10$ Hz), 4,37 (2H, d, $J = 12,32$ Hz), 3,84 (2H, s),

2,27-2,49 (4H, m), 2,04-2,25 (1H, m), 1,77-2,02 (1H, m). CL/EM: m/e 508,11, 509,96 (M+H)⁺.

EJEMPLO 20

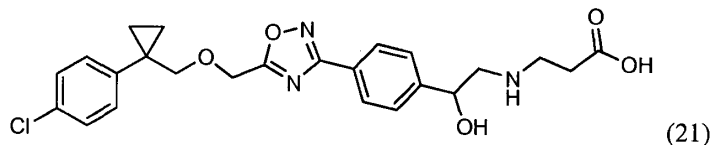
5 N-(2-hidroxi-2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)-β-alanina



10 Se añadió fluoruro cianúrico (0,018 ml, 0,215 mmol) a una mezcla de ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico (50 mg, 0,215 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,215 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución ac. 1 M de HCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Este residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron 3-(2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxycarbamimidóil)fenil)etilamino)propanoato de (Z)-*tert*-butilo (69,6 mg, 0,215 mmol) y diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,215 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 2 h, se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,215 ml, 0,215 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se trató con una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con AcCN, se filtró y se purificó por HPLC (condiciones HPLC: columna Phenomenex Luna C18, 5 micrómetros (250 x 30 mm); AcCN al 25-100 %/agua (TFA al 0,1 %); gradiente de 25 minutos; 20 ml/min) para obtener N-(2-hidroxi-2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)-β-alanina (35 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,63 (1H, d), 7,95 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,35 Hz), 7,30-7,45 (4H, m), 6,33 (1H, s a), 4,95 (1H, dd, J = 10,11,2,2 Hz), 3,13-3,32 (3H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 2,69 (2H, td, J = 7,25, 2,64 Hz), 2,52-2,59 (2H, m), 2,15 (2H, d, J = 14,5 Hz), 1,16-1,72 (11H, m).

EJEMPLO 21

30 N-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-β-alanina

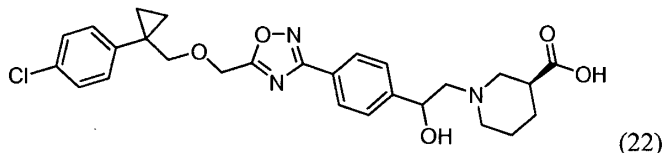


35 Se añadió fluoruro cianúrico (0,035 ml, 0,415 mmol) a una mezcla de ácido 2-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)acético (100 mg, 0,415 mmol) y piridina (0,034 ml, 0,415 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución ac. 1 M de HCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener acetyl fluoruro 2-((1-(4-clorofenil) ciclopropil)metoxi)acético. El fluoruro de ácido en bruto (49,7 mg, 0,205 mmol) se añadió a una mezcla de 3-(2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxycarbamimidóil)fenil)etilamino)propanoato de *tert*-butilo (66,3 mg, 0,205 mmol) y diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,308 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,215 ml, 0,215 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se trató con una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético, durante 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con AcCN, se filtró y se purificó por HPLC (condiciones HPLC: columna Phenomenex Luna C 18, 5 micrómetros (250 x 30 mm); AcCN al 25-100 %/agua (TFA al 0,1 %); gradiente de 25 minutos; 20 ml/min). Se recogieron las fracciones aisladas con la masa correcta y se criodesecaron durante una noche para obtener N-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-β-alanina (45 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un aceite de color naranja. Tiempo de retención HPLC = 3,09 minutos (Waters Sunfire C18, 4,6x 50 mm) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % con TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos. CL/EM: m/e 472,13, 474,06 (M+H)⁺.

EJEMPLO 22

ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidin carboxílico

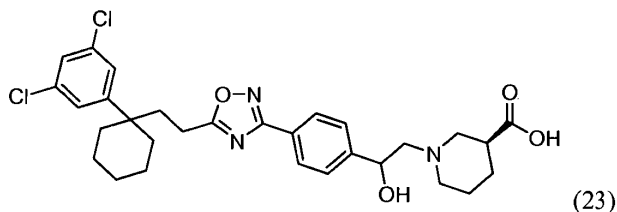
5



Se añadió acetil fluoruro 2-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)acético (49,7 mg, 0,205 mmol) a una mezcla de 1-(2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxycarbamimidoil)fenil)etil)piperidin-3-carboxilato de (3S)-etilo (Intermedio 3, 68,8 mg, 0,205 mmol) y diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,308 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,205 ml, 0,205 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se trató con una mezcla 1:3 de una solución ac. 1 N de NaOH y metanol durante 2 h. La mezcla se acidificó con TFA, se filtró y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: columna Phenomenex Luna C18, 5 micrómetros (250 x 30 mm); AcCN al 25-100 %/agua (TFA al 0,1 %); gradiente de 25 minutos; 20 ml/min). Se recogieron las fracciones aisladas con la masa correcta y se criodesecaron durante una noche para obtener ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (70 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido ceroso transparente. Tiempo de retención HPLC = 3,09 minutos (Waters Sunfire C18, 4,6x 50 mm) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % con TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos. CL/EM: m/e 512,14, 514,12 (M+H)⁺.

EJEMPLO 23

ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidin-carboxílico

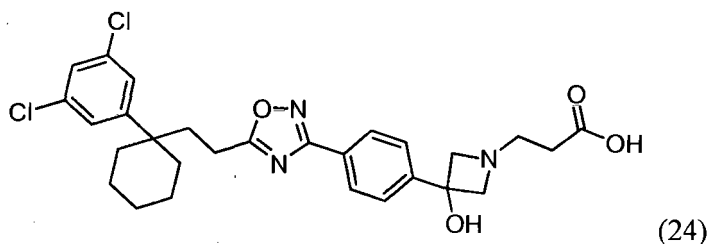


Se añadió BOP-Cl (33,4 mg, 0,131 mmol) a una mezcla de 1-(2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxycarbamimidoil)fenil)etil)piperidin-3-carboxilato de (3S)-etilo (Intermedio 3, 40 mg, 0,119 mmol), ácido 3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)propanoico (35,9 mg, 0,119 mmol) y diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,239 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,119 ml, 0,119 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (3 ml), se trató con una solución ac. 6 N de HCl y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: columna Phenomenex Luna C18, 5 micrómetros (250 x 30 mm); AcCN al 25-100 %/agua (TFA al 0,1 %); gradiente de 25 minutos; 30 ml/min). Se recogieron las fracciones aisladas con la masa correcta y se criodesecaron durante una noche para obtener ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (52 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de HPLC = 3,75 minutos (Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 %, con TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos. CL/EM: m/e 572,16, 574,10 (M+H)⁺.

45

EJEMPLO 24

ácido 3-(3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidinil)propanoico

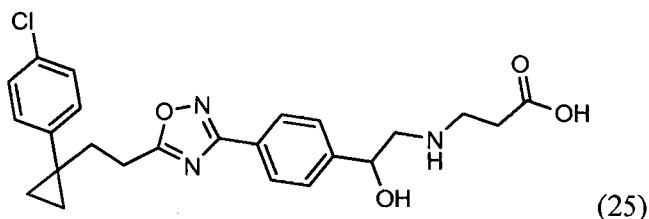


Se añadió BOP-C1 (36,4 mg, 0,143 mmol) a una mezcla de 3-hidroxi-3-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (Intermedio 4, 40 mg, 0,13 mmol), ácido 3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)propanoico (39,2 mg, 0,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,045 ml, 0,26 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0,13 ml, 0,13 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho ISCO de 24 g y eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos para obtener 3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, rendimiento del 50 %, pureza de HPLC: 80 %). Tiempo de retención HPLC = 4,71 minutos (Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm) eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % con TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos. CL/EM: m/e 572,25 (M+H)⁺.

Se trató 3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,098 mmol, pureza de HPLC: 80 %) con TFA en diclorometano durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en 2-propanol (3 ml). Se añadieron acrilato de *tert*-butilo (0,143 ml, 0,978 mmol) y diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,196 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se trató con TFA en diclorometano durante 3 h. La mezcla se concentró y una solución de DMF del material en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Columna de Guarda: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 45-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener ácido 3-(3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidín)propanoico (30 mg, rendimiento del 56 %). Tiempo de retención de HPLC = 3,75 minutos (Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm) eluyendo con AcCN acuoso al 5-95 % con TFA al 0,05 % durante un gradiente de 5,3. CL/EM: m/e 544,07, 545,97 (M+H)⁺.

EJEMPLO 25

N-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-β-alanina

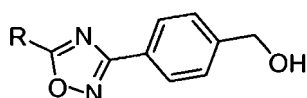


Se añadió fluoruro cianúrico (0,018 ml, 0,215 mmol) a una mezcla de ácido 3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)propanoico (47 mg, 0,209 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,215 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución ac. 1 M de HCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron 3-(2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)etilamino)propanoato de (*Z*)-*tert*-butilo (67,6 mg, 0,209 mmol) y diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,209 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0,314 ml, 0,314 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se trató con una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con AcCN, se filtró y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: columna Phenomenex Luna C18 de 5 micrómetros (250 x 30 mm); AcCN al 25-100 %/agua (TFA al 0,1 %); gradiente de 25 minutos; 20 ml/min) para obtener

N-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-beta-alanina (38 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₃): δ ppm 8,02 (2H, m), 7,59 (2H, m, J = 8,35 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 5,06 (1H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 2,92 (1H, t, J = 7,58 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,81 Hz), 2,15 (1H, t, J = 7,58 Hz), 1,58-1,7 (1H, m), 1,35-1,46 (2H, m), 1,02 (2H, t, J = 7,25 Hz), 0,72-0,84 (3H, m).

EJEMPLOS 26-31

Los Ejemplos 26-31 se sintetizaron por un procedimiento general que se indica a continuación. Una solución del ácido carboxílico adecuado (50 μmol), EDAC (9,59 mg, 50 μmol), HOBT (6,76 mg, 50 μmol) en DMF (250 μl) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de amidoxima (8,31 mg, 50 μmol) en DMF (250 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 125 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa automatizada (Waters Sunfire 19x100 mm, 5 μm C18, Caudal 20 ml/min, Tiempo de gradiente de 15 min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH₄OAC 10 mM; disolvente B: AcCN ac. al 95 % con NH₄OAC 10 mM).

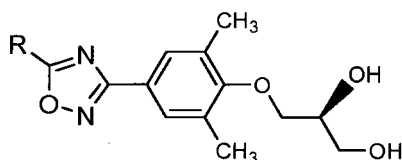


Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa observada (M+H) ⁺
26		2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona	2,74 ^a	377,06
27		(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol	3,24 ^a	362,95
28		(2S)-2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona	2,14 ^a	315,03
29		(4-(5-(((1-fenilciclohexil)oxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol	3,99 ^b	365,1
30		2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-fenilciclohexanona	3,58 ^c	363,1
31		(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol	3,72 ^d	381,19

Condiciones de HPLC: ^aWaters XBridge 4,6x50 mm% μ m C18, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH₄OAc 10 mM; disolvente B: AcCN ac. 95 % con NH₄OAc 10 mM. ^bYMC ProC 18 S5 ODS 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, ^cChromolith SpeedROD 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %; disolvente B: MeOH al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, ^dYMC Combiscreen ODS-A 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, TFA al 0,1 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, TFA al 0,1 %.

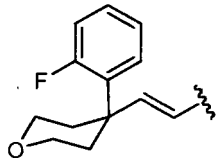
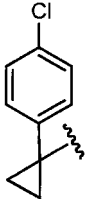
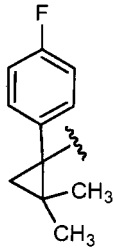
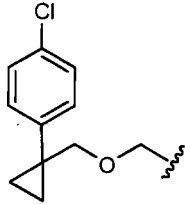
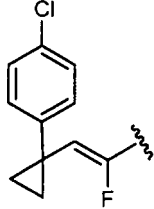
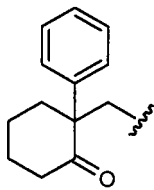
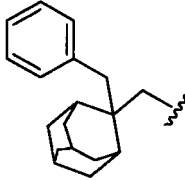
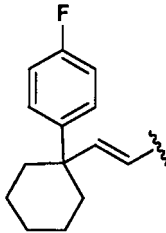
EJEMPLOS 32-57

Los compuestos en los Ejemplos 32-57 se sintetizaron por un procedimiento general que se indica a continuación. Se añadió ácido carboxílico (63 μ mol) a una solución de EDAC (9,59 mg, 50 μ mol), HOBT (6,76 mg, 50 μ mol) en DMF (200 μ l) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de amidoxima (50 μ mol) en DMF (500 μ l) y la mezcla de reacción se calentaron a 125 °C durante una noche, se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió una solución 2 M de HCl en etanol (200 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa automatizada (Waters Sunfire 19x100 mm, 10 μ m, C18, Caudal 20 ml/min, Tiempo de gradiente de 15 min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 5 %, TFA al 0,05 %; disolvente B: MeOH ac. al 95 %, TFA al 0,05 % o disolvente A: AcCN ac. 5 %, TFA al 0,05 %; disolvente B: AcCN ac. al 95 %, TFA al 0,05 %).

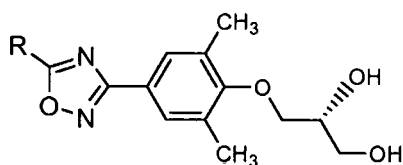


Ejemplo	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa observada (M+H) ⁺
32		2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona	2,92 ^a	464,99
33		(2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol	3,22 ^a	450,9
34		(2S)-3-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	2,23 ^f	471,2
35		(2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,625 ^d	443,15

36		(2S)-3-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,131 ^d	471,23
37		(2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,648 ^d	455,17
38		(2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil)tetrahydro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,151 ^d	457,25
39		(2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonyl)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,618 ^d	626,28
40		(2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,751 ^d	461,09
41		2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(2-piridinil)ciclohexanona	3,433 ^d	466,32
42		2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona	2,55 ^a	388,99
43		(2S)-2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona	3,34 ^b	403,2

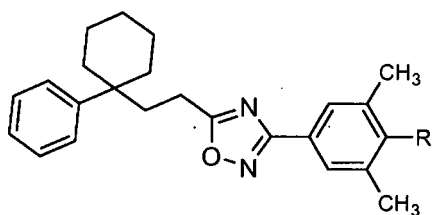
44		(2S)-3-(4-(5-((E)-2-(4-(2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,335 ^d	469,16
45		(2S)-3-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,443 ^d	415,1
46		(2S)-3-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,546 ^d	427,2
47		(2S)-3-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil) metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,616 ^d	459,00
48		(2S)-3-(4-(5-((Z)-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,975 ^d	458,99
49		2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-fenilciclohexanona	3,58 ^b	451,2
50		(2S)-3-(4-(5-((2-benciladamantan-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	3,89 ^a	503,01
51		(2S)-3-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	2,22 ⁱ	467,17

52		(2S)-3-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol	2,06 ⁱ	483,16
53		(2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-metil-3-fenilhexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol	2,98 ^f	439,17



Ejemplo	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
54		(2R)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol	3,20 ^f	451,00
55		2-(2-(3-(4-(((2R)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona	2,16 ^f	389,00

5



Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
56		(2S)-2-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1-propanol	3,75 ^d	450,3
57		(2S)-1-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-propanol	3,14 ^d	495,1 (M+2Na) ⁺

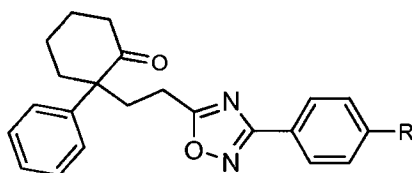
Condiciones HPLC: ^aWaters XBridge 4,6x50 mm 5 μ m C18, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH₄OAc 10 mM; disolvente B: AcCN ac. al 95 % con NH₄OAc 10 mM. ^bYMC ProC 18 S5 ODS 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente =

10

4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, H₃PO₄ al 0,2 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, H₃PO₄ al 0,2 %, ^dYMC Combiscreen ODS-A 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, TFA al 0,1 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, TFA al 0,1 %. ^f Supelco Ascentis Express C18, 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final = 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH₄OAc 10 mM; disolvente B: AcCN ac. al 95 % con NH₄OAc 10 mM. ^g Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 µm C18, % B inicio = 40; % B final = 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = TFA al 0,1 % en; MeOH:Agua (10:90).

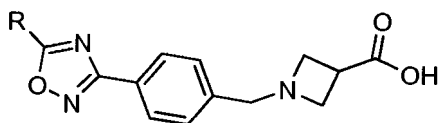
10 EJEMPLOS 58-143

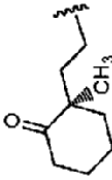
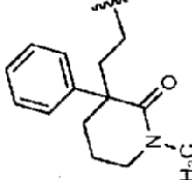
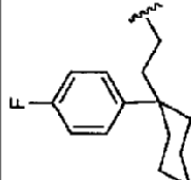
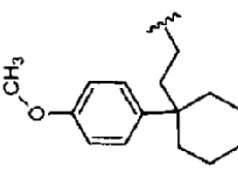
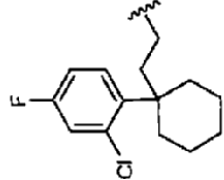
Los Ejemplos 58-143 se sintetizaron siguiendo el procedimiento indicado en la preparación de los compuestos 1,2, 13 y 18.

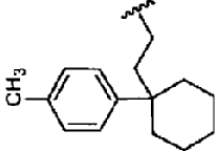
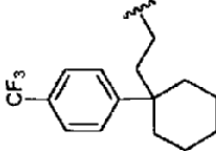
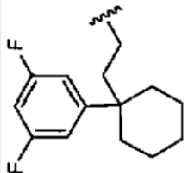
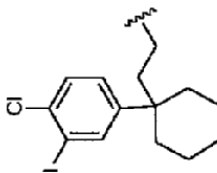
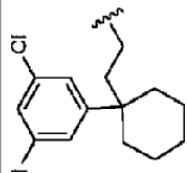


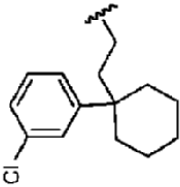
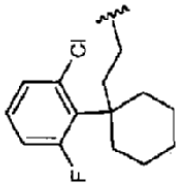
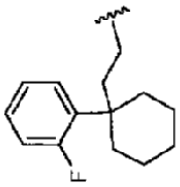
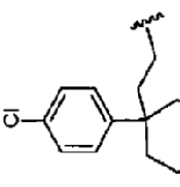
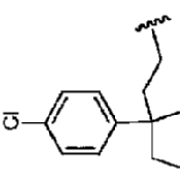
15

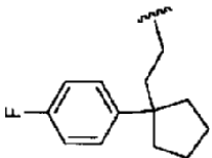
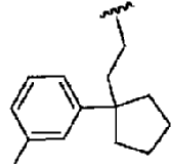
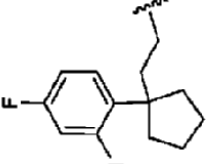
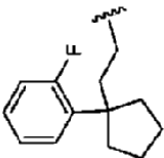
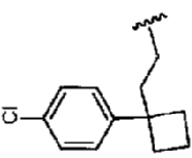
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
58		N-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)-beta-alanina	2,35 g	462,2
59		ácido 3-((4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)amino)butanoico	2,13 g	476,2
60		N-((4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)sulfonyl)-beta-alanina	2,81 ^h	498,1

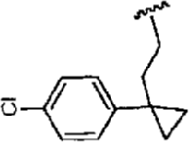
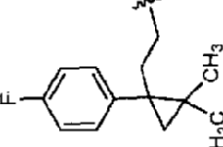
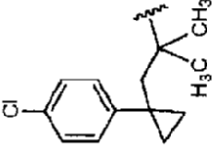
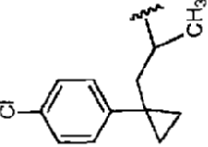


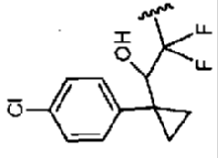
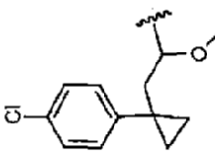
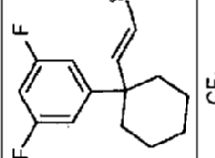
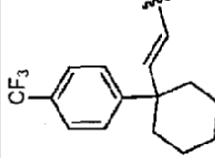
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
61		ácido 1-(4-(5-(2-((1R)-1-metil-2-oxociclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,12 ^d	398,15
62		ácido 1-(4-(5-(2-(1-metil-2-oxo-3-fenil-3-piperidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,34 ^d	475,18
63		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	3,26 ^d	464,21
64		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	3,45 ^f	476,09
65		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	3,62 ^f	498,12

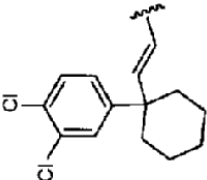
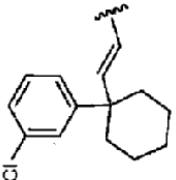
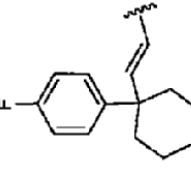
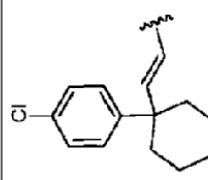
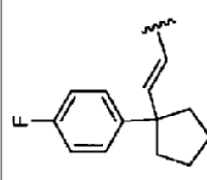
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
66		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metilfenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,66 ^j	460,22
67		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,67 ^j	514,16
68		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,58 ^j	482,15
69		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,58 ^a	513,98
70		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,64 ^a	513,91

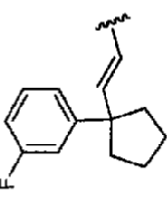
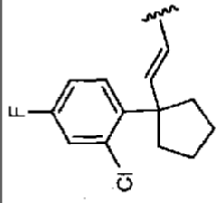
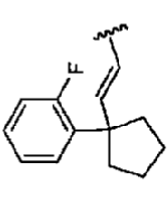
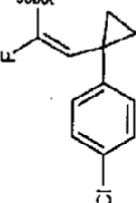
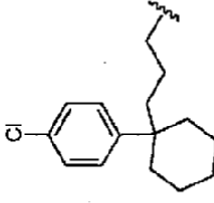
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
71		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,64 ^j	480,13
72		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,55 ^a	498,2
73		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,43 ^a	464,3
74		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	1,38 ^k	480,27
75		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,46 ^j	466,12

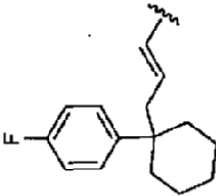
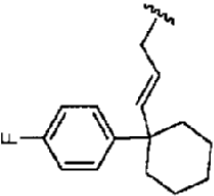
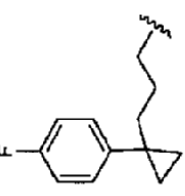
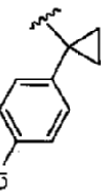
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
76		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,19 ^a	450,03
77		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,19 ^a	450,05
78		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,29 ^a	484,00
79		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,28 ^a	450,3
80		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	3,36 ⁱ	452,09

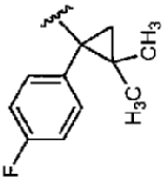
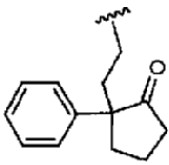
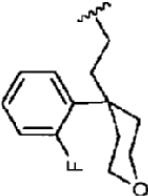
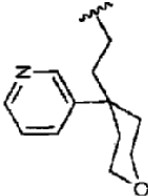
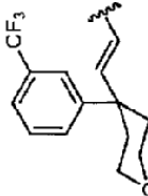
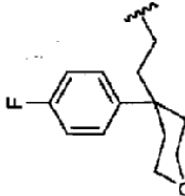
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
81		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,93 ^d	438,16
82		ácido 1-(4-(5-(2-(2-(2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,05 ^d	450,22
83		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-dimetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,07 ^d	466,07
84		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,14 ^d	452,03

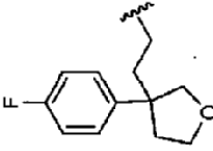
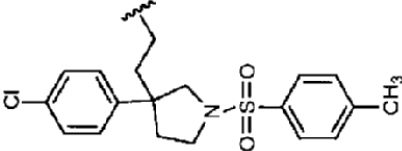
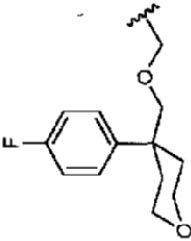
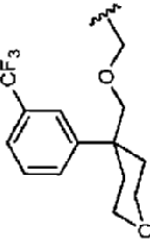
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
85		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,98 ^d	489,92
86		ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,24 ^d	482,22
87		ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,35 ^a	479,99
88		ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,50 ^a	511,98

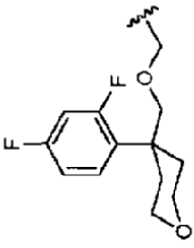
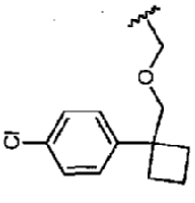
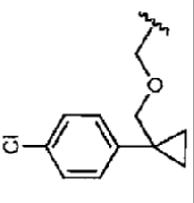
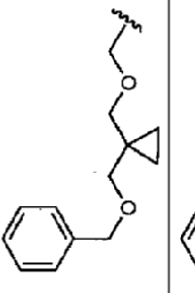
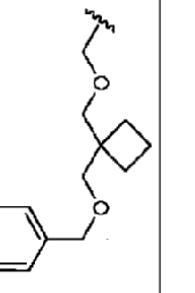
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
89		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,58 ^a	511,91
90		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,45 ^a	478,00
91		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,44 ^a	462,3
92		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,59 ^a	478,3
93		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,22 ^a	448,03

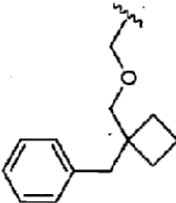
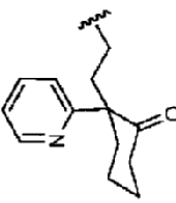
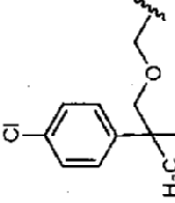
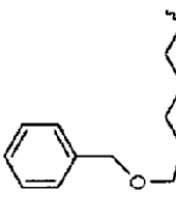
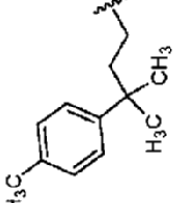
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
94		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(3-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,23 ^a	448,03
95		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,32 ^a	481,97
96		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(2-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	2,32 ^a	448,3
97		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	3,16, 3,34 ^d	453,97
98		ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-3-azetidincarboxílico	3,71 ⁱ	494,14

Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
99		ácido 1-(4-(5-((1E)-3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-1-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,48 ^a	476,09
100		ácido 1-(4-(5-((2E)-3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-2-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,48 ^a	476,09
101		ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,27 ⁱ	436,17
102		ácido 1-(4-(5-(2-(1-bencilciclobutil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,11 ^d	432,28
103		ácido 1-(4-(5-((E)-2-(1-bencilciclobutil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,13 ^f	430,10
104		ácido 1-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,76 ^d	410,11

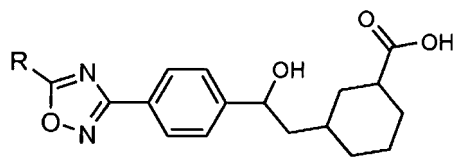
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
105		ácido 1-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,82 ^d	422,16
106		ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,68 ^b	446,1
107		ácido 1-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,45 ^d	466,3
108		ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-piridinil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	1,20 ^d	449,14
109		ácido 1-(4-(5-(E)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,82 ^f	514,02
110		ácido 1-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,38 ^d	466,24

Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
111		ácido 1-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil)tetrahidro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,5 ^d	452,2
112		ácido 1-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonyl)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,08 ^d	621,28
113		ácido 1-(4-(5-(((4-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,58 ^d	482,16
114		ácido 1-(4-(5-(((4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,83 ^d	532,16

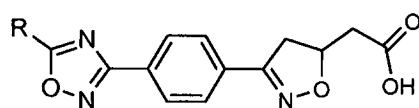
Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
115		ácido 1-(4-(5-(((4-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,57 ^d	500,13
116		ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,70 ^f	467,92
117		ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,88 ^d	454,00
118		ácido 1-(4-(5-(((1-(benciloxi)metil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,44 ^d	464,31
119		ácido 1-(4-(5-(((1-(benciloxi)metil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,22 ^f	478,3

Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
120		ácido 1-(4-(5-(((1-bencilidobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,00 ^d	448,30
121		ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-(2-piridinil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,70 ^d	461,18
122		ácido 1-(4-(5-((2-(4-clorofenil)-2-metilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,04 ^d	456,06
123		ácido 1-(4-(5-((3-(benciloxi)-2,2-dimetilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,20 ^f	466,3
124		ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-(4-metilfenil)butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	2,88 ^m	420,14

Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
125		ácido 1-(4-(5-(3-(4-clorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,67 ⁿ	440,08
126		ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-fenilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	1,17 °	406,13
127		ácido 1-(4-(5-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,72 ⁿ	458,04
128		ácido 1-(4-(5-(4-(4-fluorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	2,42 ^j	438,19
129		ácido 1-(4-(5-(4-(4-clorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-3-azetidincarboxílico	1,61 ^p	454,10

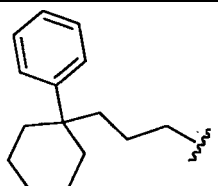


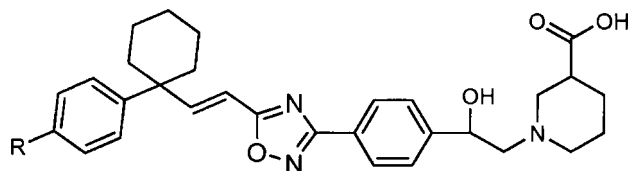
130		ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil) metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-3-piperidincarboxílico	3,21 ^d	526,16
-----	--	---	-------------------	--------



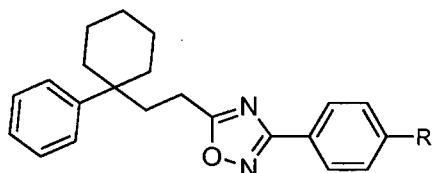
5

131		ácido (R/S)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	2,20 ^p	460,21
132		ácido (R)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	4,13 ^m	460,1
133		ácido (S)-(3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	4,14 ^m	460,10
134		ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	3,91 ⁱ	478,08
135		ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	1,93 ⁱ	494,24

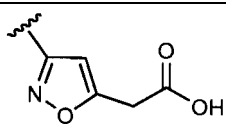
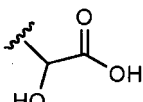
136		ácido (3-(4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético	1,85 ^d	474,36
-----	---	---	-------------------	--------

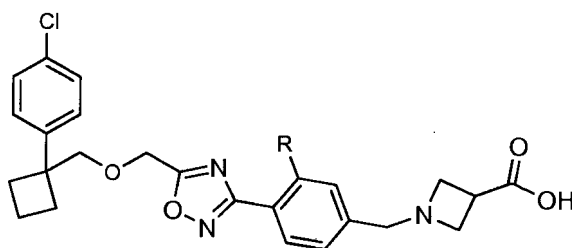


Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
137	F	ácido (3S)-1-(2-(4-(5-((E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico	3,43 ^f	520,07
138	Cl	ácido (3S)-1-(2-(4-(5-((E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico	3,57 ^f	536,06



5

Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
139		ácido (3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-isoxazolil)acético	4,22 ^m	458,08
140		ácido hidroxi(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético	2,05 ^p	407,24



Ej.	R	Nombre IUPAC	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
141	Cl	ácido 1-(3-cloro-4-(5-(((1-(4-clorofenil) ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,23 ^d	502,08
142	CF ₃	ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi) metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-3-azetidincarboxílico	3,33 ^d	536,11
143	F	ácido 1-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluorobencil)-3-azetidincarboxílico	2,97 ^d	486,23

10

Condiciones de HPLC: ^aWaters XBridge 4,6x50 mm 5 µm C18, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH₄OAc 10 mM; disolvente B: AcCN ac. al

95 % con NH_4OAc 10 mM. ^bYMC ProC 18 S5 ODS 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, H_3PO_4 al 0,2 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, H_3PO_4 al 0,2 %. ^dYMC Combiscreen ODS-A 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, TFA al 0,1 %; disolvente B: MeOH , TFA al 0,1 %. ^fAscentis C18, 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: AcCN ac. al 5 % con NH_4OAc 10 mM; disolvente B: AcCN ac. al 90 % con NH_4OAc 10 mM. ^gLuna C18, 4,6x30 mm, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, TFA al 0,1 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, TFA al 0,1 %. HChromolith SpeedROD 4,6x50 mm, % B inicio = 0, % B final= 100, Tiempo de Gradiente = 4 min, Caudal = 4 ml/min, Fase Móvil: disolvente A: MeOH ac. al 10 %, TFA al 0,1 %; disolvente B: MeOH ac. al 90 %, TFA al 0,1 %. ⁱ Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 40; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = TFA al 0,1 % in; MeOH:Agua (10:90). ^j Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 0; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 4 min; Caudal = 4 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^kPhenomenex Luna 5 μm C18, 4,6 x 30 mm, % B inicio = 40; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^l Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5u C18, % B inicio = 40; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 4 min; Caudal = 4 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^m Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 25; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 4 min; Caudal = 4 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ⁿ Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 30; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 4 min; Caudal = 4 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^o Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 30; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^p Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 0; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^q Waters Sunfire 4,6x 30 mm, 5 μm C18, % B inicio = 50; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 2 min; Caudal = 5 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = TFA al 0,1 % en MeOH:Agua (10:90); Disolvente B = en TFA al 0,1 %; MeOH:Agua (10:90). ^r FA_ASCENTIS 4,6 x 50 mm, 2,7 μm C18, % B inicio = 0; % B final= 100; Tiempo de Gradiente = 5,3 min; Caudal = 3 ml/min; Fase Móvil: Disolvente A = ACN al 5 % - H_2O al 95 % - NH_4OAc 10 mM; Disolvente B = ACN 95 % - H_2O 5 % - NH_4OAc 10 mM.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

35 Ensayo de Unión a S1P_1

Se prepararon las membranas a partir de células CHO que expresaban S1P_1 . Los sedimentos celulares (1×10^8 células/sedimento) se suspendieron en un tampón que contenía HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, EDTA 2 mM y cóctel de Inhibidor de Proteasas (Roche) y se rompieron en hielo usando el homogeneizador Politrón. Se centrifugó el homogeneizado a 20.000 rpm (48000 g) y se desechó el sobrenadante. Los sedimentos de membrana se suspendieron en un tampón que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl_2 1 mM, EDTA 2 mM y se almacenaron en alícuotas a -80 °C después de la determinación de la concentración de las proteínas.

Se añadieron las membranas (2 μg /pocillo) y el ligando 33P-S1P a una concentración final de 0,03 nM (1 mCi/ml, American Radiolabeled Chemicals) diluido en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 5 mM, MgCl_2 1 mM, BSA al 0,5 % libre de ácidos grasos, NaF 1 mM) a las placas de los compuestos (placas Falcon de 384 con fondo en v (0,5 μl /pocillo en una dilución de 3 veces en 11 puntos). Se realizó la unión durante 45 minutos a temperatura ambiente, se terminó recogiendo las membranas en placas de filtro FB de Millipore de 384 pocillos y se midió la radiactividad mediante un TOPCOUNT®. Los datos de competición de los compuestos de ensayo a lo largo de un intervalo de concentraciones se representaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica de radioligando. La CI_{50} se define como la concentración de ligando competidor necesaria para reducir la unión específica el 50 %.

La tabla 1 más adelante enumera los valores de CI_{50} de la unión a S1P_1 a partir de los siguientes ejemplos de esta invención medidos en el ensayo de unión a S1P_1 descrito anteriormente en el presente documento. Los resultados de la Tabla A se redondearon a dos dígitos.

TABLA A

Nº de Ejemplo	CI_{50} (nM) de unión de S1P_1
4	0,12
9	0,47
11	1,68
18	0,31
19	477,1
52	5,75
63	0,21

85	135,3
88	26,71
92	45,65
98	0,54
100	3,40
108	861,3
141	12,04
143	9,72

Ensayos de Unión del receptor a GTPyS [35S]

- Se cargaron los compuestos en una placa Falcon de 384 pocillos de fondo en v (0,5 µl/pocillos en una dilución de 3 veces de 11 puntos). Se añadieron las membranas preparadas a partir de las células S1P₁/CHO o las células EDG3-Gal5-bla HEK293T a la placa del compuesto (40 µl/pocillo, proteína final 3 µg/pocillo) con un MULTIDROP®. El [³⁵S]GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) se diluyó en tampón de ensayo: HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, GDP 10 µM, BSA al 0,1 % libre de ácidos grasos y 10 µg/ml de Saponina hasta 0,4 nM. Se añadieron 40 µl de la solución de [³⁵S] GTP a la placa del compuesto a una concentración final de 0,2 nM. Se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 45 min. Al final de la incubación, todas las mezclas de la placa del compuesto se transfirieron a placas de filtro FB de Millipore de 384 pocillos por medio del manipulador de líquidos VELOCITY11® Vprep. Se lavó la placa de filtro con agua 4 veces usando el lavaplaquetas colector Embla y se secó a 60 °C durante 45 min. Se añadió líquido de centelleo MicroScint 20 (30 µl) a cada pocillo para contar sobre el TOPCOUNT® de Packard. Se define la CE₅₀ como la concentración del agonista que corresponde al 50 % de la Ymax (respuesta máxima) obtenida para cada compuesto individual ensayado. Los resultados de la Tabla B se redondearon a dos dígitos.

TABLA B

Nº de Ejemplo	CE ₅₀ de GTPyS del S1P ₁ (nM)	CE ₅₀ de GTPyS del S1P ₃ (nM)
4	0,51	10,18
9	0,23	16,4
11	2,17	58,59
18	0,78	9,23
19	1272,0	5385,0
52	8,1	139,3
63	2,74	4,94
85	699,9	>62.500
92	36,85	421,1
98	0,7	27,39
100	0,41	11,75
103	17,05	1489,0
108	7364,0	>62.500
141	50,72	5239,0
143	17,47	3732,0

- A un valor más pequeño para el GTPyS del S1P₁, el valor de CE₅₀ indicaba mayor actividad para el compuesto en el ensayo de unión de GTPyS del S1P₁. A un valor de más grande para el GTPyS de S1P₁, el valor de CE₅₀ indicaba menor actividad en el ensayo de unión de GTPyS del S1P₁. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica por los ejemplos de la Tabla B mostraron valores de CE₅₀ de GTPyS del S1P₁ de 15 µM o inferiores.
- Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas de S1P₁ y son selectivos sobre S1P₃ y, por lo tanto, pueden usarse para tratar, prevenir, o curar diversas afecciones relacionadas con el receptor S1P₁, mientras que reducen o minimizan los efectos secundarios debidos a la actividad de S1P₃. La sorprendente selectividad de los compuestos de la presente invención indica su uso potencial para tratar, prevenir o curar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis, mientras que se reducen o se minimizan los posibles efectos secundarios cardiovasculares tales como la bradicardia y la hipertensión. Otros usos potenciales de los compuestos de la presente invención incluyen minimizar o reducir el rechazo de los órganos trasplantados, mientras que se reducen y se minimizan los efectos secundarios debidos a la actividad de S1P₃.
- Ensayo de Reducción de los Linfocitos en Sangre (RLS) en Roedores

- Se les dosificó el artículo de ensayo (como una solución o suspensión en el vehículo) o vehículo solo (polietilenglicol 300, "PEG 300") a ratas Lewis por vía oral. Se extrajo sangre a las 4 h y las 24 h mediante sangrado retroorbital. Los recuentos de linfocitos en sangre se determinaron en un Analizador Hematológico ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). Se midieron los resultados como una reducción en el porcentaje de linfocitos circulantes en comparación con el grupo tratado con el vehículo en las mediciones de 4 h y 24 h. Los resultados representan los resultados

promedio de todos los animales dentro de cada grupo de tratamiento (n = 3-4).

Los siguientes ejemplos se ensayaron en el ensayo de Reducción de los Linfocitos en Sangre (RLS) que se describe anteriormente en el presente documento y se muestran los resultados para las ratas en la Tabla C.

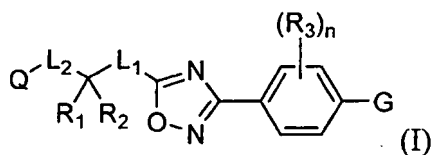
5

TABLA C

Nº DE EJEMPLO	DOSIS (MG/KG)	% DE REDUCCIÓN DE LOS LINFOCITOS A LAS 4 H.
1	1,0	75
48	10,0	83
90	5,0	85
128	10,0	80
133	20,0	84

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero o una sal del mismo, en la que:

- (i) R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1 - C_4 ; o
(ii)

R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, cicloalquilo C_{3-7} y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a ;

L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

- (a) un enlace,
(b) $-(CR_bR_b)_{1-4}-$,
(c) $-(CH_2)_{0-3}-CR_c = CR_c-(CH_2)_{0-3}$ y/o
(d) $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3}-$ o $-(CH_2)_{0-3}S(CH_2)_{1-3}-$;

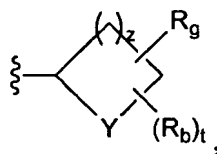
Q es:

- (a) H o alquilo C_{1-6} ; o
(b) fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituidos con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHC(O)O(alquilo\ C_{1-3})$, $-NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-3})$ y/o $-S(alquilo\ C_{1-3})$; con la condición de que si Q es H o alquilo C_{1-6} , entonces L_1 es $-(CR_bR_b)_{1-4}-$, L_2 es un enlace y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

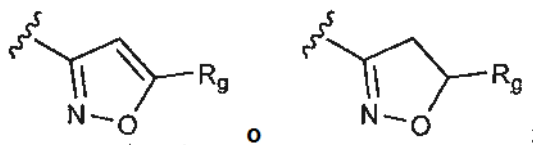
cada R_3 es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-3})$ y/o $-S(alquilo\ C_{1-3})$;

G es:

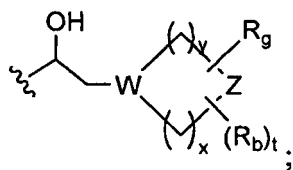
- (a) $-(CR_eR_e)_aOH$, $-(CR_eR_e)_aC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_aCN$, $-(CR_eR_e)_aNH_2$, $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_aOH$ o $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_aOP(O)(OH)_2$;
(b) $-(CR_eR_e)_bNR_f(CR_eR_e)_bC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_bC(O)NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$ o $-(CR_eR_e)_bS(O)_2NR_f(CR_eR_e)_aC(O)OH$;
(c) $-O(CR_eR_e)_aOH$, $-O(CR_eR_e)_aNH_2$ o $-O(CR_eR_e)_aCH(NH_2)(CR_eR_e)_bC(O)OH$;
(d)



en la que Y es CH_2 o NH ;
(e)

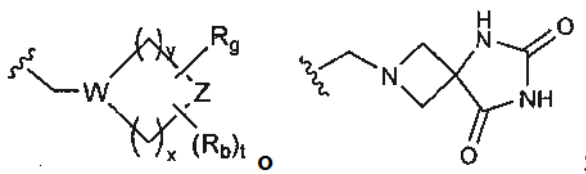


(f)



5

(g)



10 en la que uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH), x es 1 o 2; e y es 1 o 2;

cada R_a es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} y/o $-S(O)_2R_d$; y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman $=O$;

15 cada R_b es independientemente H, $-CH_3$, F, Cl, $-OH$ y/o alcoxi C_{1-3} , con la condición de que si un R_b es $-OH$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea $-OH$, F o Cl;

cada R_c es independientemente H, F y/o alquilo C_{1-2} ;

R_d es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ y/o $-OCF_3$;

20 cada R_e es independientemente H, $-OH$, $-CH_3$ y/o $-CH_2OH$, con la condición de que si un R_e es $-OH$, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea $-OH$;

R_f es H o $-CH_3$;

R_g es $-(CR_eR_e)_bOH$, $-(CR_eR_e)_bC(O)OH$, $-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_bOH$ o

$-(CR_eR_e)_bCR_e(NH_2)(CR_eR_e)_bOP(O)(OH)_2$;

25 cada a es independientemente 1, 2, 3 y/o 4;

cada b es independientemente cero, 1, 2, 3 y/o 4;

n es cero, 1, 2 o 3;

t es cero, 1 o 2; y

z es 1, 2 o 3.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal del mismo, en el que:

(i) R_1 es $-CH_3$ y R_2 es alquilo C_{1-4} ; o

(ii)

35 R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a ;

L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

40

(a) un enlace,

(b) $-(CR_bR_b)_{1-4}$,

(c) $-(CH_2)_{0-3}-CR_c-CR_c-(CH_2)_{0-3}$ y/o

(d) $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-3}$;

45

Q es:

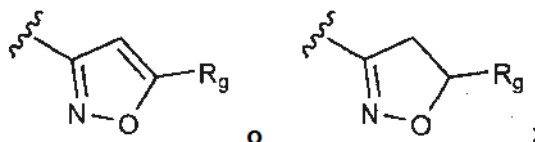
(a) H o alquilo C_{1-4} ; o

50 (b) fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-3} y/o fluoroalcoxi C_{1-2} ;

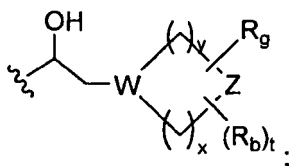
con la condición de que si Q es H o alquilo C_{1-4} entonces L_1 es $-(CR_bR_b)_{1-4}$, L_2 es un enlace y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

cada R_3 es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$ y/o $-\text{OCF}_3$;
G es:

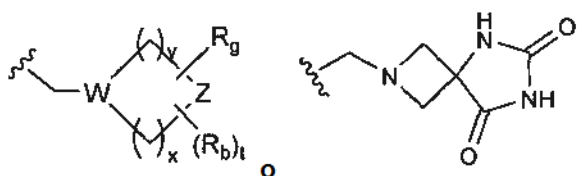
- 5 (a) $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
(b) $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_f(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
(c) $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{NH}_2$ o $-\text{O}(\text{CR}_e\text{R}_e)_a\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
(d)



- 10 (e)



- 15 o
(f)



- 20 en las que uno de W y Z es CH o N y el otro de W y Z es CH o C(OH), x es 1 o 2; e y es 1 o 2;

cada R_a es independientemente F, Cl, alquilo C_{1-3} y/o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_d$; y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman $=\text{O}$;

- 25 cada R_b es independientemente H, $-\text{CH}_3$, F, Cl, $-\text{OH}$ y/o alcoxi C_{1-3} , con la condición de que si el primer R_b es $-\text{OH}$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea $-\text{OH}$, F o Cl;

cada R_c es independientemente H y/o F;

R_d es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ y/o $-\text{OCF}_3$;

- 30 cada R_e es independientemente H, $-\text{OH}$ y/o $-\text{CH}_3$, con la condición de que si el primer R_e es $-\text{OH}$, entonces el segundo R_e unido al mismo carbono no sea $-\text{OH}$;

R_f es H o $-\text{CH}_3$;

R_g es $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{OH}$ o $-(\text{CR}_e\text{R}_e)_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

cada a es independientemente 1, 2, 3 y/o 4;

cada b es independientemente cero, 1, 2, 3 y/o 4;

- 35 n es cero, 1, 2 o 3; y

t es cero, 1 o 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o un estereoisómero o una sal del mismo, en el que:

- 40 (i) R_1 es $-\text{CH}_3$ y R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o
(ii)

R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo está sustituido con cero a 4 R_a ;

- 45 L_1 y L_2 son cada uno independientemente:

- (a) un enlace,
 (b) $-(\text{CR}_b\text{R}_b)_{1-3}-$,
 (c) $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{CR}_c=\text{CR}_c-(\text{CH}_2)_{0-2}$ y/o
 (d) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-$;

5

Q es:

- (a) H o $-\text{CH}_3$;
 (b) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ y/o $-\text{OCH}_3$; o
 (c) piridinilo;
 con la condición de que si Q es H o $-\text{CH}_3$, entonces L_1 es $-(\text{CR}_b\text{R}_b)_{1-3}-$, L_2 es un enlace y R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexanona;

10

cada R_3 es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$ y/o $-\text{CF}_3$;
 n es cero, 1 o 2;

cada R_a es independientemente $-\text{CH}_3$ y/o $-\text{S}(\text{O})_2$ (metilfenilo); y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman $=\text{O}$;

cada R_b es independientemente H, $-\text{CH}_3$, F, $-\text{OH}$ y/o $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, con la condición de que si el primer R_b es $-\text{OH}$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no sea $-\text{OH}$;

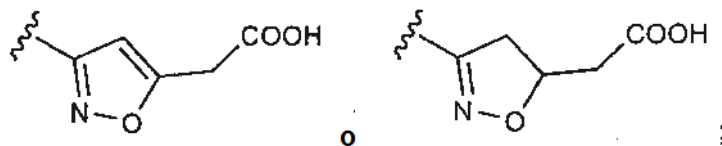
20

cada R_c es independientemente H y/o F; y

G es:

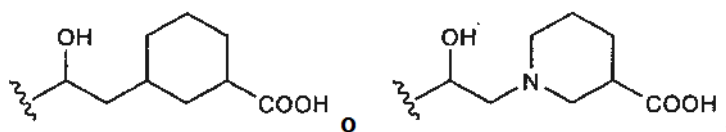
- (a) $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
 (b) $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
 (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$;
 (d)

25



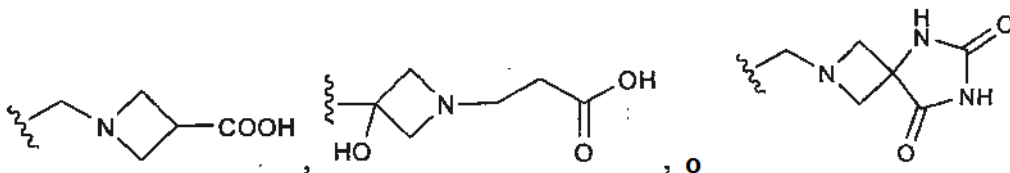
30

(e)



35

o
 (f)



40

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero o una sal del mismo, en el que R_1 es $-\text{CH}_3$ y R_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero o una sal del mismo, en el que R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cíclico seleccionado entre adamantanilo, cicloalquilo C_{3-6} y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde cada uno de dichos anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con cero a 4 R_a .

45

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona entre
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (1);
- ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (2);
- 2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (3);
- 5 2-(2-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(4-fluorofenil)ciclohexanona (4);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (5);
- ácido (E)-1-(4-(5-(2-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (6);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (7);
- ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (8);
- 10 ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (9);
- (S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (10);
- ácido 1-(4-(5-(3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (11);
- 2-(3-(3-(4-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-2-fenilciclohexanona (12);
- ácido 1-(4-(5-(((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico (18);
- 15 2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-2,5,7-triazaespiro[3,4]octano-6,8-diona (19);
- N-(2-hidroxi-2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)-β-alanina (20);
- N-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-β-alanina (21);
- ácido
- 20 (3S)-1-(2-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (22);
- ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarboxílico (23);
- ácido 3-(3-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-hidroxi-1-azetidil) propanoico (24);
- 25 N-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-β-alanina (25);
- 2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (26);
- (4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (27);
- (2S)-2-(2-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona (28);
- (4-(5-(((1-fenilciclohexil)oxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (29);
- 30 2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-fenilciclohexanona (30);
- (4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (31);
- 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-fenilciclohexanona (32);
- (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (33);
- (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (35);
- 35 (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (37);
- (2S)-3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (40);
- 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-(2-piridinil) ciclohexanona (41);
- 2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona (42);
- (2S)-2-(2-(3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-2-metilciclohexanona (43);
- 40 (2S)-3-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (45);
- (2S)-3-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (46);
- (2S)-3-(4-(5-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (47);
- (2S)-3-(4-(5-(Z)-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (48);
- 45 2-((3-(4-(((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-fenilciclohexanona (49);
- (2S)-3-(4-(5-(2-benciladamantan-2-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (50);
- (2S)-3-(4-(5-(E)-2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (51);
- (2S)-3-(4-(5-(E)-2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (52);
- (2R)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (54);
- 50 2-(2-(3-(4-(((2R)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)-3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)ciclohexanona (55);
- (2S)-2-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1-propanol (56);
- (2S)-1-amino-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-propanol (57);
- N-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)-β-alanina (58);
- ácido 3-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)amino)butanoico (59);
- 55 N-(4-(5-(2-(2-oxo-1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)sulfonil)-β-alanina (60);
- ácido 1-(4-(5-(2-((1R)-1-metil-2-oxociclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (61);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-metil-2-oxo-3-fenil-3-piperidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (62);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (63);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (64);
- 60 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (65);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-metilfenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (66);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (67);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (68);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (69);
- 65 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-diclorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (70);
- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (71);

- ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (72);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (73);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (74);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (75);
 5 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (76);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (77);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (78);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (79);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (80);
 10 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (81);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (82);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (83);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (84);
 15 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (85);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (86);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (87);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (88);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (89);
 20 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (90);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (91);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (92);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (93);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(3-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (94);
 25 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (95);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(2-fluorofenil)ciclopentil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (96);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1-fluorovinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (97);
 ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (99);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-1-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (99);
 30 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-2-propen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (100);
 ácido 1-(4-(5-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (101);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-bencilciclobutil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (102);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-bencilciclobutil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (103);
 ácido 1-(4-(5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (104);
 35 ácido 1-(4-(5-(1-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (105);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-oxo-1-fenilciclopentil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (106);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (116);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (117);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(benciloxi)etil)ciclopropil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (118);
 40 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(benciloxi)etil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (119);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-bencilciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (120);
 ácido 1-(4-(5-(2-(2-oxo-1-(2-piridinil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (121);
 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarbónico (130);
 45 ácido (R/S)-3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (131);
 ácido (R)-3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (132);
 ácido (S)-3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (133);
 ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (134);
 ácido (3-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (135);
 50 ácido (3-(4-(5-(3-(1-fenilciclohexil)propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4,5-dihidro-5-isoxazolil)acético (136);
 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarbónico (137);
 ácido (3S)-1-(2-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-hidroxietil)-3-piperidincarbónico (138);
 55 ácido (3-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-5-isoxazolil)acético (139);
 ácido hidroxi(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (140);
 ácido 1-(3-cloro-4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarbónico (141);
 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)-3-azetidincarbónico (142);
 60 ácido 1-(4-(5-(2-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-fluorobencil)-3-azetidincarbónico (143);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carbónico (143);
 ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carbónico (14);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (15);
 65 ácido 1-(4-(5-(2-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carbónico (16);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(2-feniltetrahydro-2H-piran-2-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol (17);

- (2S)-3-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (34);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (36);
- 5 (2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil)tetrahydro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (38);
 (2S)-3-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonil)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (39);
 (2S)-3-(4-(5-((E)-2-(4-(2-fluorofenil) tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol (44);
- 10 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(2-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (107);
 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(3-piridinil) tetrahydro-2H-piran-4-il) etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (108);
 ácido 1-(4-(5-((E)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil) tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (109);
- 15 ácido 1-(4-(5-(2-(4-(4-fluorofenil) tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (110);
 ácido 1-(4-(5-(2-(3-(4-fluorofenil) tetrahydro-3-furanil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) bencil)-3-azetidincarboxílico (111);
 ácido 1-(4-(5-(2-(3-(4-clorofenil)-1-((4-metilfenil)sulfonil)-3-pirrolidinil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (112);
 ácido 1-(4-(5-(((4-(4-fluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (113);
- 20 ácido 1-(4-(5-(((4-(3-(trifluorometil)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (114);
 ácido 1-(4-(5-(((4-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (115);
 (2S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(3-metil-3-fenilhexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-1,2-propanodiol (53);
- 25 ácido 1-(4-(5-(((2-(4-clorofenil)-2-metilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (122);
 ácido 1-(4-(5-(((3-(benciloxi)-2,2-dimetilpropoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) bencil)-3-azetidincarboxílico (123);
 ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-(4-metilfenil)butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (124);
 ácido 1-(4-(5-(3-(4-clorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (125);
 ácido 1-(4-(5-(3-metil-3-fenilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (126);
- 30 ácido 1-(4-(5-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metilbutil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (127);
 ácido 1-(4-(5-(4-(4-fluorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (128);
 y ácido 1-(4-(5-(4-(4-clorofenil)-4-metilpentil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-3-azetidincarboxílico (129).
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias crónicas.
- 40
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.