

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 258**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2011 E 11764926 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2619190**

54 Título: **Compuestos de oxadiazol sustituidos y su uso como agonistas de S1P₁**

30 Prioridad:

24.09.2010 US 386150 P

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

15.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DAS, JAGABANDHU y
KO, SOO SUNG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 258 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 oxadiazol sustituidos y su uso como agonistas de S1P₁.

5 La presente invención se refiere generalmente a compuestos de oxadiazol sustituidos útiles como agonistas de S1P₁. En la presente memoria se proporcionan compuestos de oxadiazol sustituidos y composiciones que comprenden dichos compuestos. La invención además pertenece a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas. 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 enfermedades autoinmunitarias y enfermedades vasculares.

15 Se ha demostrado que esfingosina-1-fosfato (SIP) induce muchos efectos celulares, incluyendo los que tienen como resultado la agregación de plaquetas, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotaxis de células endoteliales y leucocitos, angiogénesis *in vitro* de células endoteliales y tráfico de linfocitos. Por tanto, los receptores de SIP son buenas dianas para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas tales como la inhibición de la proliferación de tumores, enfermedades vasculares y enfermedades autoinmunitarias. SIP actúa como señal de células en parte por medio de un conjunto de receptores acoplados a proteína G denominados S1P₁ o SIP1 o S1P₂, S1P₃ o S1P3, S1P₄ o S1P4 y S1P₅ o S1P5 (antiguamente denominados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6 y EDG-8, respectivamente).

25 SIP es importante en todo el cuerpo humano ya que también es un regulador principal de los sistemas vascular e inmunitario. En el sistema vascular, SIP regula la angiogénesis, estabilidad vascular y la permeabilidad. En el sistema inmunitario, SIP se reconoce como un regulador principal del tráfico de células T y B. Se requiere la interacción de SIP con su receptor S1P₁ para la salida de las células inmunitarias de los órganos linfoides (tales como el timo y los ganglios linfáticos) al interior de los recipientes linfáticos. Por tanto, se comprobó que la modulación de los receptores de SIP resultaba crítica para la inmunomodulación, y los moduladores de los receptores de SIP son nuevos agentes inmunosupresores.

30 El receptor de S1P₁ se expresa en un número de tejidos. Es el miembro de familia predominante expresado sobre linfocitos y desempeña un papel importante en el tráfico de linfocitos. La infra-regulación del receptor de S1P₁ altera la migración de linfocitos y el retorno a diversos tejidos. Esto tiene como resultado el secuestro de linfocitos y los órganos linfáticos, disminuyendo de este modo el número de linfocitos en circulación que son susceptibles de migración hasta los tejidos afectados. De este modo, el desarrollo de un receptor de S1P1 que evite la migración de linfocitos a los sitios de diana asociada con procesos autoinmunitarios e inflamatorios aberrantes podría resultar eficaz en un número de estados de enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria.

35 Entre los cinco receptores de SIP, S1P₁ tiene una distribución amplia y es altamente abundante en células endoteliales en las cuales funciona en concierto con S1P₃ para regular la migración celular, la diferenciación y la función de barrera. La inhibición de la recirculación de linfocitos por medio de modulación del receptor de SIP no selectiva produce inmunosupresión clínica que evita el rechazo de trasplantes, pero dicha modulación también tiene como resultado bradicardia transitoria. Los estudios han mostrado que la actividad de S1P₁ presenta una correlación significativa con la disminución de linfocitos en circulación. Por el contrario, no se requiere el agonismo del receptor S1P₃ para la eficacia. En lugar de ello, la actividad de S1P₃ desempeña un papel significativo en la toxicidad aguda observada de los agonistas no selectivos del receptor 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).)

40 Un ejemplo de agonista de S1P₁ es FTY720. Se ha comprobado que este compuesto inmunosupresor FTY70 (JPI 1080026-A) reduce los linfocitos en circulación en animales y humanos, y tiene actividad moduladora de la enfermedad en modelos animales de rechazo de órganos y trastornos inmunitarios. El uso de FTY720 en humanos ha resultado eficaz en cuanto a la reducción de la tasa de rechazo de órganos en trasplante renal en humanos y aumenta las tasas de remisión en 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)). Después de este descubrimiento, se ha establecido que FTY720 es un profármaco, que experimenta fosforilación *in vivo* por medio de esfingosina quinazas hasta un agente biológicamente más activo que tiene actividad agonista en los receptores de S1P₁, S1P₃, S1P₄ y S1P₅. Es esta actividad sobre la familia SIP de receptores la que es en gran medida responsable de los efectos farmacológicos de FTY720 en animales y humanos.

65 Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 tiene como resultado bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)). Se piensa que la bradicardia observada se debe al agonismo en el receptor S1P₃. Esta conclusión se basa en un número de experimentos con

animales y de base celular. Estos incluyen el uso de animales knock out S1P₃ que, a diferencia de los ratones de tipo salvaje, no demuestran bradicardia tras la administración de FTY720 y el 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 Koryrakh et al., Am. J. Transplant., 5:529 (2005)).

Las siguientes solicitudes han descrito compuestos como agonistas de S1P₁: documento WO 03/061567 (patente de Estados N° Publicación 2005/0070506), documento WO 03/062248 (patente de Estados Unidos N° 7.351.725), documento WO 03/062252 (patente de Estados Unidos N° 7.479.504), documento WO 03/073986 (patente de Estados Unidos N° 7.309.721), documento WO 03/105771, documento WO 05/058848, documento WO 05/000833, documento WO 05/082089 (patente de Estados Unidos N° Publicación. 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 (patente de Estados Unidos N° Publicación 2008/0200535), documento WO 08/029370, documento WO 08/114157, documento WO 08/074820, documento WO 09/043889, documento WO 09/057079 y patente de Estados Unidos N° 6.069.143. Véase también Hale et al., J. Med. Chem., 47:6662 (2004). El documento WO07/132307 divulga compuestos que modulan la actividad del receptor S1P₁.

Todavía son necesarios compuestos útiles como agonistas de S1P₁.

Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como agonistas de S1P₁. Estos compuestos se proporcionan como útiles como sustancias farmacéuticas con valores deseados de estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad que son importantes para su aptitud como fármaco.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de oxadiazol sustituidos, que son útiles como moduladores de la actividad de S1P₁, incluyendo sus estereoisómeros, N-óxidos y sales.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar compuestos de la presente invención o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la actividad del receptor S1P₁ acoplado a proteína G.

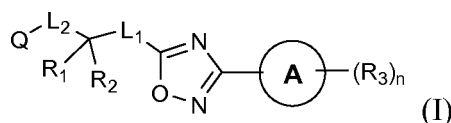
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia.

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

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

Descripción detallada

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



o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que:

El anillo A es fenilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo o piridinonilo;

(i) R₁ y R₂ son -CH₃; o

(ii) R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₄₋₆ sustituido con cero a 2 R_a;

5

cada R₃ es independientemente:

(i) F, Cl, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y/o -NH₂; y/o

10

(ii) -CH₂A₁, -OA₁, -OCH₂A₁, -CH₂OA₁, y/o -CH₂SO₂A₁, en la que A₁ es fenilo, piridinilo, tiazolilo o imidazolilo sustituido con cero a 2 sustituyentes de manera independiente seleccionados entre F, Cl, -NH₂, alquilo C₁₋₂, CF₃, y/o -OCH₃;

L₁ es -(CR_bR_b)₂₋₄ o -(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂;

L₂ es un enlace;

15

Q es fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CH₃, -CN, y/o -CF₃;

cada R_a es de manera independiente F y/o -CH₃; y/o dos R_a unidos al mismo carbono forman =O; y

cada R_b es de manera independiente H, -CH₃, y/o -OH, con la condición de que si R_b es -OH, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no es -OH o F; y n es cero, 1, 2 o 3.

20

R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆ sustituido con cero a 2 R_a. Ejemplos de grupos cicloalquilo apropiados incluyen grupos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25

Preferentemente, n es cero, 1 o 2, cuando cada R₃ es de manera independiente F, Cl, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCH₃ y/o -NH₂.

Preferentemente, n es 1 cuando R₃ es CH₂A₁, -OA₁, -OCH₂A₁, -CH₂OA₁ y/o -CH₂SO₂A₁.

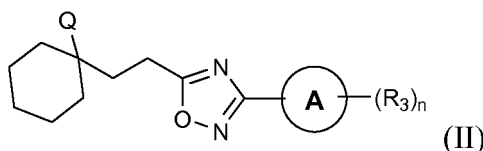
30

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que L₁ es -(CR_bR_b)₂₋₄, por ejemplo L₁ es -CH₂-CH₂-.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que Q es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, -CH₃, -CN y/o -CF₃.

35

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (II):



40

en la que:

Q es fenilo sustituido con cero a 2 F;

Anillo A es fenilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo o piridinonilo;

cada R₃ está seleccionado independientemente entre:

45

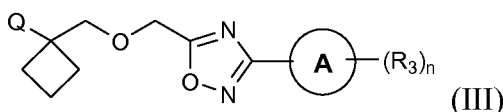
(i) F, Cl, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y/o -NH₂; y/o

(ii) -CH₂(dicloroimidazolilo), -O(trifluorometil piridinilo), -OCH₂(metiltiazolilo), -OCH₂(clorotiazolilo), -OCH₂(fenilo), -OCH₂(flurofenilo), -OCH₂(clorofenilo), -OCH₂(diclorofenilo), y/o -CH₂SO₂(clorofenilo); y

50

n es cero, 1 o 2.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



55

en la que:

Q es fenilo sustituido con cero a 1 Cl; el Anillo A es fenilo; cada R₃ está seleccionado independientemente entre F, Cl, alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y/o -NH₂; y

n es cero, 1 o 2.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en la que dicho compuesto está seleccionado entre: 3-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metil-2(1H)-piridinona (1); 4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2(1H)-piridinona (2); 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (3); 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (4); 3-(4-fluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (5); 3-(4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (6); 3-fenil-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (7); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol (8); 3-(3-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (9); 3-(4-clorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (10); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol (11); 3-(3,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (12); 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (13); 3-(4-metoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (14); 3-(4-terc-butilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (15); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (16); 3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (17); 3-(4-(benciloxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (18); 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (19); 3-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (20); 3-(3-(((4-clorofenil)sulfonyl)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (21); 3-(4-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (22); 3-(4-((2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (23); 3-(3-((4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (24); 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (25); 3-(2,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (26); 3-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (27); 3-(2,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (28); 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina (29); 2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (30); 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (31); 2-cloro-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (32); 3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina (33); 1-óxido de 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (34); 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (35); 2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (36); 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (37); 3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (89); 3-metil-2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (39); 3-(3-metil-2-tienil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (40); y 3-(2-cloro-4-metilfenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol (41).

Los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} de GTPyS $S1P_1$ de 15 μ M o menos medido por medio del Ensayo de Unión GTPyS de Receptor $S1P_1$ descrito a continuación en la presente memoria. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} de GTPyS $S1P_1$ dentro del intervalo de 0,1 nM a 5 μ M, y más preferentemente, dentro del intervalo de 0,1 nM a 1 μ M. Otros compuestos preferidos de Fórmula (I) tienen valores de CE_{50} de GTPyS $S1P_1$ dentro del intervalo de 0,1 nM a 100 nM.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son selectivos para actividad de $S1P_1$ con respecto a actividad $S1P_3$ medido por medio de la relación de selectividad del valor CE_{50} de GTPyS $S1P_3$ con respecto al valor de CE_{50} de GTPyS $S1P_1$. El Ensayo de Unión GTPyS de Receptor $S1P_1$ y el Ensayo de Unión de $S1P_3$ se describen a continuación en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (I) tienen relaciones de selectividad ($GTPyS\ S1P_3/S1P_1$) de al menos 3,5 o más, preferentemente de al menos 50 o más, y más preferentemente de al menos 100 o más. Por ejemplo, los compuestos apropiados de Fórmula (I) pueden tener relaciones de selectividad dentro del intervalo de 50 a 50.000. Otros compuestos apropiados de Fórmula (I) pueden tener relaciones de selectividad dentro del intervalo de 100 a 50.000.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención se pueden comprender más fácilmente por parte de los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se aprecia que determinadas características de la invención que, por motivos de claridad, se han descrito anteriormente y se describirán a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden también combinarse para formar una realización individual. Por el contrario, diversas características de la invención que, por cuestiones de claridad, se describen en el contexto de una realización individual, también se pueden combinar para formar sus sub-combinaciones. Se pretende que las realizaciones identificadas en la presente memoria como ejemplares o preferidas sean ilustrativas y no limitantes.

A menos que se especifique lo contrario en la presente memoria, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "uno" y "una" pueden referirse a uno, una o uno o una o más.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación se listan las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos ya que se usan por toda la memoria descriptiva (a menos que de lo contrario se limiten en ejemplos específicos) ya sea de forma individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes se pueden escoger por parte de los expertos en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en la presente memoria para describir que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura de cadena principal.

El término "alquilo" según se usa en la presente memoria, se refiere por un lado a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que contienen, por ejemplo, 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 e i-propilo) y butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo). Cuando los números aparecen en un subíndice detrás del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" indica grupos alquilo lineales o ramificados con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo policíclica o monocíclica no aromática por medio de la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice detrás del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo, "cicloalquilo C₄₋₆" indica grupos cicloalquilo con cuatro a seis átomos de carbono.

El término "bencilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo fenilo.

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

Según se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica por medio de la preparación de sus sales ácidas o básicas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; y sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por medio de métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listados de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, p. 1418, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Se puede(n) formar sal(es) de compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de ácido o base en un medio que permita que la sal recién formada, por ejemplo, precipite o se aísle por medio de liofilización. Sal(es) ácida(s) a modo de ejemplo que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con ácidos orgánicos y/o inorgánicos incluye(n), pero sin limitación, sales de acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, citrato ácido, etanosulfonato, formiato, fumarato, genticinato, gluconato, glucaronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isonicotinato, maleato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, pantotenato, fosfato, fosfato ácido, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluensulfonato, trifluoroacetato, lactato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Dichas sales se pueden formar de acuerdo con métodos conocidos por una persona de experiencia común en la técnica.

Sal(es) básica(s) a modo de ejemplo que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar con bases orgánicas y/o inorgánicas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo, sales de litio y potasio; sales de metales alcalino térreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, dicitlohexilaminas, 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (trisamina o tris), hidrabaminas (tales como, por ejemplo, N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas y t-butil aminas; sales formadas con amino ácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas por medio del uso de agentes, tales como,

5 por ejemplo, haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuro y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfato 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 someter a cuaternización grupos que contienen nitrógeno básico. Dichas sales se pueden formar de acuerdo con métodos conocidos para una persona con experiencia común en la técnica.

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

15 "Compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para aguantar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación para dar lugar a un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

20 Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como agonista frente a SIP 1, o eficaz para tratar o prevenir enfermedades vasculares o autoinmunitarias.

25 Según se usa en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una enfermedad-estado en un mamífero, en particular en un humano, e incluyen: (a) evitar que la enfermedad-estado ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero se encuentra predispuesto a la enfermedad-estado pero todavía no se ha producido el diagnóstico de la misma-mismo; (b) inhibir la enfermedad-estado, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la enfermedad-estado, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

30 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales y, por tanto, existir en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales posibles, sus formas tautoméricas individuales, junto con sus mezclas. Se puede lograr la separación de diastereoisómeros por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o derivados apropiados. También se puede preparar un enantiómero individual del compuesto a partir de un intermedio ópticamente puro o por medio de resolución, tal como por medio de HPLC del correspondiente racemato usando un soporte quiral apropiado o por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por medio de reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo apropiado, según resulte deseable. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en forma de mezcla o en forma sustancialmente pura.

40 Se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan 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 de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en la presente memoria, usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado en caso contrario.

50 También se engloba dentro de la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y no tóxicos y/o diluyentes y/o adyuvantes (denominados de forma colectiva en la presente memoria materiales de "vehículo") y, si se desea, otros ingredientes activos. Se pueden administrar los compuestos de Fórmula (I) por medio de cualquier ruta apropiada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal o parental incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intrasternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales y farmacéuticamente aceptables. 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, estearato de magnesio y un agente de desintegración tal como crospovidona. La mezcla de vehículo se puede introducir en una cápsula de gelatina o se puede prensar para dar lugar a un comprimido.

60 Se pueden procesar los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo humanos y otros mamíferos.

65

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

Las cantidades de los compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de una afección de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de la presente invención depende de varios factores, incluyendo la edad, peso, sexo, estado médico del sujeto, tipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad, ruta y frecuencia de administración y compuesto particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de forma rutinaria usando métodos convencionales. 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 aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal, puede resultar apropiada. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis al día.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de forma ordinaria con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, alcohol polivinílico y/o polivinilpirrolidona, y posteriormente se preparan comprimidos o se encapsulan para administración apropiada. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada ya que se pueden proporcionar en una dispersión de un compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

La fase oleosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos de forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluyen un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También es preferible que incluya tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) componen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa conforman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y los estabilizadores de emulsión apropiados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, 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 de las grasas apropiados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usan en las formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. De este modo, preferentemente, la crema no debería ser grasa, no debería producir tinción y debería ser un producto lavable con consistencia apropiada con el fin de evitar fugas en los tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres alquílicos mono- o di-básicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilen glicol o 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 se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de punto de fusión elevado tales como parafina blanca suave y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden usar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estéril, isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles o gránulos usando uno o más vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o por medio del uso de otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilen glicol, propilen glicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también se puede administrar por medio de inyección como composición con vehículos apropiados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solución con codisolvente (es decir, propilen glicol) o solución micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable y no tóxico, por ejemplo una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos y estériles como disolvente o medio de suspensión.

Con esta finalidad, se puede emplear cualquier mezcla de aceite fijo, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de formulaciones inyectables.

5 Se pueden someter las composiciones farmacéuticas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Se pueden preparar adicionalmente comprimidos y píldoras con revestimiento entérico. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante y vehículo. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) descrito en la presente memoria, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de alúmina, lecitina, sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol y polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietileno glicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol y lanolina anhidra. Ventajosamente, también se pueden usar ciclodextrinas tales como alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrina, incluyendo 2- y 3-hidroxi-propil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente memoria.

30 **Utilidad**

El sistema inmunitario humano ha evolucionado para defender al cuerpo de microorganismos, virus y parásitos que pueden provocar infección, enfermedad o muerte. Los mecanismos reguladores complejos garantizan que los diversos componentes celulares del sistema inmunitario se dirigen a una sustancia u organismos extraños, al tiempo que causan un daño permanente o significativo al individuo. Aunque los eventos de iniciación no se comprenden bien de momento, en estados de enfermedad autoinmunitaria, el sistema inmunitario dirige su respuesta inflamatoria a los órganos de diana del individuo afectado. Normalmente, las diferentes enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por el órgano o tejidos de diana predominantes afectados; tal como la articulación en el caso de artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de diabetes de tipo I y el intestino en el caso de enfermedad intestinal inflamatoria. De este modo, se ha observado que los agentes terapéuticos que actúan sobre el sistema inmunitario o determinados tipos celulares del sistema inmunitario (tales como linfocitos-B y linfocitos-T, células T) pueden presentar utilidad en más de una enfermedad autoinmunitaria.

45 En la técnica se reconoce bien, incluyendo las referencias bibliográficas citadas en la presente memoria, que los receptores de SIP son buenas dianas para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, incluyendo enfermedades autoinmunitarias. Los receptores de SIP proporcionan buenas dianas de fármacos, ya que los receptores son específicos tanto de tejidos como de respuesta. La especificidad tisular de los receptores de SIP es importante, ya que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen el receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de SIP también es importante ya que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o evitan determinadas respuestas celulares sin afectar a otros procesos. Por tanto, los compuestos que actúan sobre algunos miembros de la familia de receptores de SIP al tiempo que presentan una actividad reducida o nula en otros miembros de la familia resultan deseables y cabe esperar que proporcionen un efecto terapéutico con un perfil de efecto secundario mejorado (es decir, reducción o eliminación de los efectos secundarios no deseados).

Según se usa en la presente memoria, el término "agonista" en referencia a S1P₁ se refiere a un agente que ejerce efectos farmacológicos, tales como motilidad reducida de células T, menor tráfico de células T, o menor salida de células T procedentes de tejidos linfoides. (Rosen et al., Trends in Immunology, 28:102 (2007)).

60 Por medio de su actividad S1P₁ como agonistas, los compuestos de la presente invención son agentes inmunoreguladores útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas. Los compuestos de la presente invención son útiles para evitar el sistema inmunitario en casos en los que la inmunosupresión se encuentra en orden, tal como en médula ósea, rechazo de órganos o trasplantes, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, incluyendo eritematoso de lupus sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes melitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveitis, esclerosis

múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide vesicular, sarcoidosis, soriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto frente a hospedador provocadas por trasplantes, síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveitis, uveitis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias que se producen tras una infección incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis que se produce tras una infección, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, soriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide vesicular, epidermolisis vesicular, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia circunscrita, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveitis asociada a enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia de la córnea epitelial, leucoma de la córnea, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias polínicas, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío e hiper-reactividad de las vías aéreas, bronquitis úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras, celiaquías, proctitis, gastroenteritis por eosinófilos, mastocitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia de eritrocitos puros, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia común, ictiosis común, sensibilidad patoalérgica, linfoma de células T cutáneas, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodular, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis por eosinófilos, lesiones de las encías, periodontio, hueso alveolar, sustancia ósea dental, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia de período senil evitando la depilación o evitando la germinación capilar y/o favoreciendo la generación y el crecimiento capilares, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de isquemia-reperfusion de órganos que tiene lugar tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentaria, degeneración macular senil, cicatrices vítreas, quemaduras alcalinas en la córnea, dermatitis eritematosa multiforme, dermatitis vesicular IgA lineal y dermatitis del cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedad provocada por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad provocada por liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behceta, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis que produce esclerosis, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis provocada por toxinas, hepatitis vírica, choque, o anoxia, virus de hepatitis B, hepatitis que no es A ni 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 HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo, dolor neuropático e infección bacteriana crónica.

Una realización propone un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Otra realización propone los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. Se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias están seleccionadas entre esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), soriasis, y como agente para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad vascular. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vascular. Se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz en estas realizaciones. Preferentemente, en estas realizaciones, la enfermedad vascular está seleccionada entre aterosclerosis y lesión por reperfusion de isquemia.

Los métodos de tratamiento de afecciones asociadas a S1P1 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación de unos con otros y/o otros agentes terapéuticos apropiados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz"

incluya una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicada como eficaz para actuar como agonista en el receptor de S1P1. Preferentemente, la combinación de compuestos es una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe, por ejemplo por parte de Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), tiene lugar cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra de la manera más clara en concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor eficacia 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 anti-inflamatorios supresores de citoquinas (CSAIDs) e inhibidores de p38 quinasa, imidazo [1,2-A]quinoxalinas con sustitución 4 como se divulga en la patente de EE.UU. N° 4.200.750; anticuerpos o proteínas de fusión dirigidas a moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 tales 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 l); anticuerpos, proteínas de fusión, o receptores solubles de citoquinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF tales como infliximab (REMICADE®), etanercept (Embrel), adalimumab (HUMIRA®), LT, I1-1 tal como anaquinra (KINERET®) (un antagonista de receptor IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, I1-6, tal como CNTO 328 (un anticuerpo anti-IL-6 quimérico), I1-7, I1-8, I1-12, I1-15, I1-16, I1-17, I1-21, I1-23 tal como Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23 humano) e interferones tales como interferón beta 1a (AVONEX®, REBIF®), interferón beta 1b (BETASERON®); antagonistas de receptor de integrina tales como TYSABRI®; agentes poliméricos tales como acetato de glatiramer (COPAXONE®); sulfasalazina, mesalamina, hidroxicloquina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como salicilatos incluyendo aspirina, salsalato y salicilato de magnesio, y no salicilatos tales como, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y rofecoxib; agentes antiviricos tales como abacavir; agentes antiproliferación tales como metotrexato, mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina, micofenolato, FK506 (tacrolimo, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de traslocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); productos que contienen oro tales como auronofina; penicilamina y rapamicina (sirolimo o RAPAMUNE®) o sus derivados.

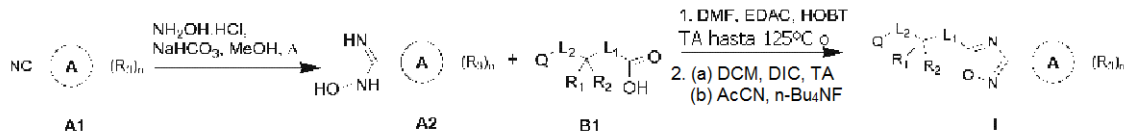
Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina por parte del experto común en la técnica. En los métodos de la presente invención, el(los) citado(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) administrar antes, o de manera simultánea con, o tras la administración de los compuestos de la invención.

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en un número de formas bien conocidas por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como se apreciará por parte de los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

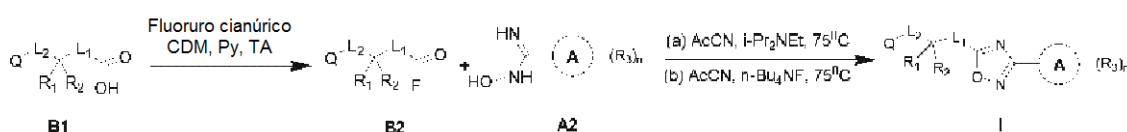
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son apropiadas para las transformaciones que se pretenden llevar a cabo. De igual forma, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se escogen para constituir las condiciones convencionales para esa reacción, que deberían reconocerse de forma sencilla por parte del experto en la técnica. Debe entenderse, por parte del experto en la técnica de la síntesis orgánica, que la funcionalidad presente en las diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones con respecto a sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción resultarán evidentes para el experto en la técnica y posteriormente se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá una evaluación para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular con respecto a otro con el fin de 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 bajo evaluación del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un reseña autorizada que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley and Sons (2006)).

Esquema I



Se pueden sintetizar los oxadiazoles de Fórmula I usando el protocolo que se explica en el Esquema I. El tratamiento de nitrilo A1 con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base apropiada tal como bicarbonato de sodio genera el intermedio de alcoxilamina 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 a temperatura ambiente hasta 125 °C, forma oxadiazol C1. Alternativamente, se puede hacer reaccionar el intermedio A2 con un intermedio de ácido B1 con DIC, seguido del tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio para formar I.

Esquema II



También se pueden sintetizar los oxadiazoles de fórmula I usando el protocolo que se explica en el Esquema II. Se puede convertir el intermedio de ácido carboxílico B1 en su fluoruro B2 ácido por medio de reacción con fluoruro cianúrico en presencia de una base orgánica tal como piridina. Se trata fluoruro ácido B2 con intermedio de aldioximina A2 en acetonitrilo en presencia de una base orgánica tal como una base de Hunig y posteriormente se hace reaccionar con fluoruro de tetra-n-butilamonio para formar I.

Se prepararon los intermedios A2 (Esquemas I y II) usando un procedimiento general como se explica a continuación para la síntesis del Intermedio 1.

Abreviaturas

Ac	acetilo
AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
anhid.	anhidro
ac.	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
CDI	carbonyldiimidazol
conc.	concentrado
BF ₃ ·OEt ₂	trifluoruro de boro eterato de dietilo
Bn	bencilo
BOP	bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico
Bu	butilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Cbz-N	N-carbobenciloxi
CH ₂ N ₂	diazometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	dimetilaminopiridina
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDAP	etildietilaminopropil carbodiimida
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
H	hidrógeno
h	hora(s).
hr	hora(s).
i	iso
HMPA	hexametilfosforamida
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión

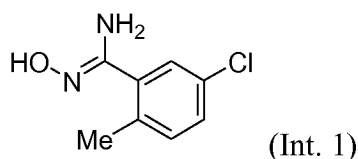
LAH	hidruro de litio y aluminio
CL	cromatografía líquida
LDA	litio diisopropilamina
m-CPBA	ácido meta-cloroperóxibenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
min.	minuto(s).
mins	minuto(s).
M ⁺ ₁	(M+H) ⁺
EM	espectrometría de masas
n	normal
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
NCS	N-clorosuccinamida
NMO	N-metilmorfolino-N-óxido 2-PCy ₂ -2'6'-(O-iPr) ₂ -bifenil 2-(diciclohexilfosfina)-2',6'-isopropoxibifenilo
PhCONCS	benzoilisotiocianato
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
Pr	propilo
MPa (psi)	Megapascasles (libras por pulgada cuadrada)
Tiempo Ret	tiempo de retención
ta o TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
t-BuOH	alcohol butílico terciario
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-óxido
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsilano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferidas de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos así como las abreviaturas científicas y símbolos tienen sus significados habituales y normales, a menos que se especifique lo contrario. Las abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y en cualquier otro punto de la presente solicitud se han definido con anterioridad. Generalmente, los intermedios comunes son útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican de forma secuencial (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc. y se abrevian como Int. 1, Int. 2, etc.). Los compuestos de los ejemplos se identifican por medio del ejemplo y la etapa en la cual se preparan (por ejemplo "1-A" indica el Ejemplo 1, Etapa A), o por medio del ejemplo únicamente en el que el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" indica el compuesto del título del Ejemplo 1). En algunos casos, se describen preparaciones alternativas de intermedios de los ejemplos. Con frecuencia, los químicos expertos en la técnica de síntesis pueden contemplar preparaciones alternativas que pueden resultar deseables, basándose en una o más consideraciones tales como un tiempo de reacción más corto, menos materiales de partida costosos, facilidad de operación, susceptibilidad de catálisis, ausencia de reactivos tóxicos, accesibilidad de instrumentación especializada y menor número de etapas lineales. El intento de describir preparaciones alternativas es para permitir, de forma adicional, la preparación de los ejemplos de la presente invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales de los ejemplos explicados y reivindicaciones se pueden sustituir por medio de sustituciones bioestéricas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, sustitución de un grupo de ácido carboxílico por un tetrazol o un resto de fosfato.

Intermedio 1

25 5-Cloro-N'-hidroxi-2-metilbenzoimidamida



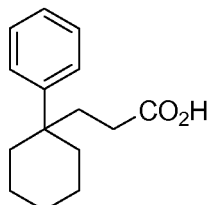
Se calentó una solución de 5-cloro-2-metilbenzonitrilo (1,5 g, 9,89 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,38 g, 19,79 mmol) y bicarbonato sódico (3,33 g, 39,6 mmol) en metanol (100 ml) a 70 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla a

temperatura ambiente y se diluyó con metanol (100 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml, 3x). Se secó el extracto de EtOAc sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-cloro-N'-hidroxi-2-metilbenzoimidamida pura (1,8 g, 99 % rendimiento bruto). CL/EM: m/e 185,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,30-7,29 (2 H, m), 7,23 (1 H, d), 2,36 (3H, s).

5

Intermedio 2

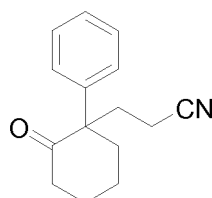
Ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico



(Int. 2)

10

Int. 2-A: 3-(2-Oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo



(Int. 2-A)

15

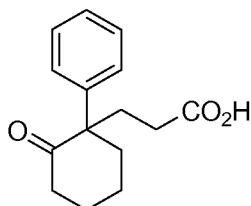
Referencia: Bachmann, W.E. et al., JACS, 72:3388 (1950).

Se añadió tensioactivo Triton B (500 µl) a una solución agitada de 2-fenilciclohexanona (5 g, 28,7 mmol) en dioxano (40 ml). Se añadió gota a gota una solución de acrilonitrilo (1,8 g, 33,9 mmol) en dioxano (5 ml). Se observó una ligera exoterma. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (20 ml, 2x). Se secó el extracto de EtOAc (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se analizó por cromatografía el aceite residual sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc de 2 % en heptano, seguido de EtOAc de 5 % en heptano permitió la obtención de 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo (Int. 2-A, 5,05 g, rendimiento de 77 %) en forma de un aceite incoloro. HPLC: t_R = 2,73 min, YMC Combi S5 ODS 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente, Longitud de Onda de Detección 220 nm, Disolvente de Partida: 10 % MeOH ac. - 0,2 % H₃PO₄; Disolvente Final: 90 % MeOH ac. - 0,2 % H₃PO₄. CL/EM: m/e 228,26 (M+H)⁺, 250,14 (M+Na)⁺.

20

25

Int. 2-B: Ácido 3-(2-Oxo-1-fenilciclohexil)propanoico



(Int. 2-B)

30

Se sometió a reflujo 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) 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 fase de aceite. Se enfrió la suspensión a 0 °C en un baño de hielo durante 30 min. con turbulencia ocasional y se recogió el producto cristalizado por filtración, se aclaró varias veces con agua y se secó a vacío para obtener ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico (Int. 2-B, 4,77 g, rendimiento de 85 %) en forma de sólido cristalino blanco. HPLC: t_R = 2,47 min, YMC CombiScreen ODS-A 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente, Longitud de Onda de Detección 220 nm, Disolvente de Partida: 10 % MeOH ac. - TFA 0,1 %; Disolvente Final: 90 % MeOH ac. - 0,1 % TFA. CL/EM: m/e 247,2 (M+H)⁺, 229,2 (M+H- H₂O)⁺.

35

40

Int. 2: Ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico

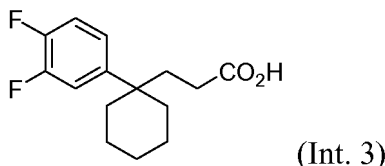
Se calentó una mezcla de ácido 3-(2-oxo-1-fenilciclohexil)propanoico (1 g, 4,06 mmol), hidróxido de potasio (0,770 g, 13,72 mmol), hidrazina monohidratada (0,348 ml, 6,09 mmol) y etilenglicol (5 ml) a 130 °C durante 1,1 h. Se retiró el condensador y se calentó la mezcla a 200 °C durante 30 min. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción a

45

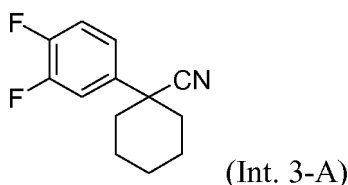
reflujo con un condensador de reflujo durante 1,5 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N hasta un volumen total de reacción de 25 ml. Se recogió el producto precipitado por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó a vacío para obtener ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico en forma de un sólido de color blanco (Int. 2, 923 mg, rendimiento de 93 %). HPLC: $t_R = 3,7$ min, Chromolith SpeedRod 4,6 x 50 mm, 4 min gradiente, Longitud de Onda de Detección: 220 nm, Disolvente de partida: 10 % MeOH ac. - 0,2 % H_3PO_4 ; Disolvente Final: 90 % MeOH ac. - 0,2 % H_3PO_4 . CL/EM: m/e 215,19 (M+H- H_2O)⁺.

Intermedio 3

10 Ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico

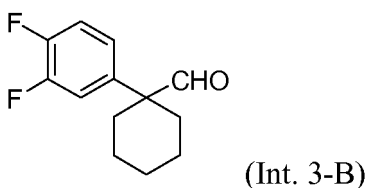


15 Int. 3-A: 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo



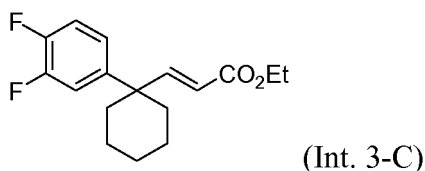
Se añadió hidruro sódico de 60 % (1,149 g, 28,7 mmol) a una solución de 2-(3,4-difluorofenil)acetonitrilo (2 g, 13,06 mmol) en 20 ml de DMF a 0 °C y se agitó la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Posteriormente, se añadió una solución de 1,5-dibromopentano (1,779 ml, 13,06 mmol) en 20 ml de DMF gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente durante 5 h. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la mezcla con agua y salmuera. Se retro-extrajeron las capas acuosas combinadas con EtOAc una vez y se lavó con salmuera. Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc-hexano 1:9 para dar 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (Int. 3-A, 2,52 g, 11,39 mmol, rendimiento de 87 %). RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,12-7,35 (3 H, m), 2,14 (2 H, d, J = 11,86 Hz), 1,75-1,95 (6 H, m), 1,64-1,75 (2 H, m).

30 Int. 3-B: 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbaldehído



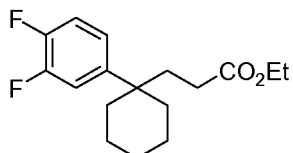
Se añadió DiBAL-H 1 M (9,94 ml, 9,94 mmol) en diclorometano a una solución de 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (Int. 3-A, 1 g, 4,52 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente durante 5 h. Se inactivó la reacción con una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

40 Int. 3-C: 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo



Se añadió t-butoxido de potasio 1 M (9,00 ml, 9,00 mmol) gota a gota a una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,802 ml, 9,00 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a la misma temperatura. Después de 15 min, se añadió una solución de 1-(3,4-difluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (Int. 3-B, 1,009 g, 4,5 mmol) en 10 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó el residuo por Combiflash (80 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc – hexano 5:95 para dar 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (Int. 3-C, 608 mg, rendimiento de 45,9 % durante 2 etapas) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,98-7,16 (3 H, m), 6,91 (1 H, d, J = 15,82 Hz), 5,60 (1 H, d, J = 16,26 Hz), 4,17 (2 H, c, J = 7,18 Hz), 1,83-2,06 (4 H, m), 1,40-1,61 (6 H, m), 1,27 (3 H, t, J = 7,03 Hz).

Int. 3-D: 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoato de etilo



(Int. 3-D)

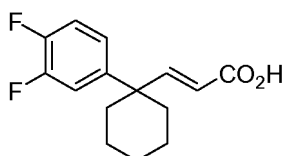
Se añadieron ~150 mg de Pd a 10 %/C (húmedo, 50 %) a una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (Int. 3-C, 550 mg, 1,869 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó la mezcla se agitó en hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) durante 6 h. Se retiró el catalizador se retiró por medio de filtración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

Int. 3: Ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico

Se añadió NaOH 1 N (3,64 ml, 3,64 mmol) a una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoato de etilo (Int. 3-D, 540 mg, 1,822 mmol) en MeOH (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Debido a que la reacción no fue completa en TLC, se añadieron 1,82 ml adicionales de NaOH 1 N, y se continuó la agitación durante 3 h. TLC mostró que la reacción fue completa. Después, se acidificó la mezcla de reacción con la adición de 6 ml de HCl 1 N y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó el extracto con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar ácido 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)propanoico (Int. 3, 489 mg, 1,822 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 4

Ácido (E)-3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrílico

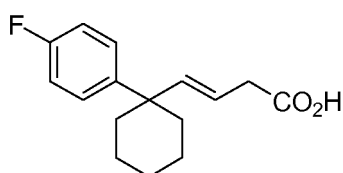


(Int. 4)

Se añadió NaOH 1 M (0,216 ml, 0,216 mmol) a una solución de 3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (Preparación Int. 3-C, 53 mg, 0,180 mmol) en MeOH (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó la mezcla mediante la adición de 0,3 ml de HCl 1 N y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar ácido (E)-3-(1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)acrílico en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,94 (1 H, a. s.), 7,11 (2 H, m), 7,02 (1H, d, J = 15,82 Hz), 6,98-7,06 (1H, m), 5,62 (1 H, d, J = 15,82 Hz), 1,83-2,06 (4 H, m), 1,37-1,65 (6 H, m).

Intermedio 5

Ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico

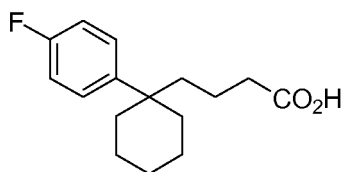


(Int. 5)

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (2,172 ml, 2,172 mmol) en THF gota a gota a una suspensión agitada de 1-(4-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (160 mg, 0,776 mmol) y bromuro de 2-carboxietil trifenilfosfonio (483 mg, 1,164 mmol) en THF (7 ml) a -78 °C y se agitó la mezcla durante 30 min a -78 °C y 30 min a temperaturas en el intervalo de -78 °C a temperatura ambiente. Después, se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 3 ml de HCl 1 N, se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x) y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó el residuo por Combiflash (24 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc-hexano 5:95 seguido de 3:7 para dar ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico (37,7 mg, 0,144 mmol, rendimiento de 18,53 %) junto con el material de partida que no había reaccionado (41,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28-7,33 (2 H, m), 6,93-6,99 (2 H, m), 5,97 (1 H, dt, J = 11,64, 1,76 Hz), 5,58 (1 H, dt, J = 11,64, 7,25 Hz), 2,59 (2 H, dd, J = 7,25, 1,76 Hz), 1,86-1,96 (2 H, m), 1,54-1,76 (8 H, m), 1,22-1,33 (2 H, m).

Intermedio 6

15 Ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)butanoico



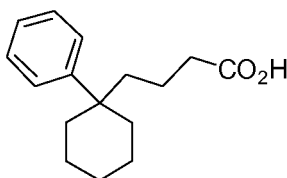
(Int. 6)

Se añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C (50 % húmedo) a una solución de ácido (E)-4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)but-3-enoico (37,3 mg, 0,142 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitó la solución en H₂ (0,34 MPa (50 psi)) durante 4 h. Después de la retirada del catalizador por medio de filtración a través de Celite, se evaporó el disolvente para dar ácido 4-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)butanoico (30 mg, 0,113 mmol, rendimiento de 80 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,80 (1 H, a. s.), 7,42-7,49 (1 H, m), 7,21-7,27 (2 H, m), 6,98 (2 H, t, J = 8,79 Hz), 2,11 (2 H, t, J = 7,47 Hz), 1,97-2,07 (2 H, m), 1,17-1,61 (10 H, m).

25

Intermedio 7

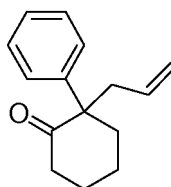
Ácido 4-(1-fenilciclohexil)butanoico



(Int. 7)

30

Int. 7A: 2-alil-2-fenilciclohexanona

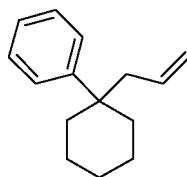


(Int. 7A)

35 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio 1 M (12,63 ml, 12,63 mmol) gota a gota a una solución de 2-fenilciclohexanona (2 g, 11,48 mmol) en 50 ml de DME anhidro en un baño de hielo y se agitó la solución a la misma temperatura durante 20 minutos. En un matraz separado, se disolvió dímero 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 temperatura ambiente y después se añadió acetato de alilo (1,300 ml, 12,05 mmol). Se añadió esta solución a la solución de anión gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la reacción con NH₄Cl saturado y se extrajo con hexano. Se lavó la fase orgánica con salmuera. Se retro-extrajeron las fases acuosas combinadas con hexano una vez y se combinaron. Se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (120 g gel de sílice) eluyendo con hexano seguido de EtOAc-hexano 1:9 para dar 2,24 g de 2-alil-2-fenilciclohexanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (2 H, t, J = 7,58 Hz), 7,21-7,27 (1 H, m), 7,12-7,18 (2 H, m), 5,35-5,52 (1 H, m), 4,82-4,97 (2 H, m), 2,61-2,72 (1 H, m), 2,39-2,55 (2 H, m), 2,24-2,38 (2 H, m), 1,89-1,99 (1 H, m, J = 9,39, 6,15, 2,88, 2,88 Hz), 1,62-1,81 (4 H, m).

45

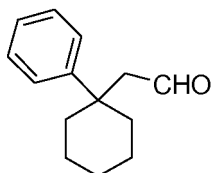
Int. 7B: (1-aliilciclohexil)benzeno



(Int. 7B)

- 5 Se añadieron hidrazina (0,8 ml, 25,5 mmol) e hidróxido de potasio (1,547 g, 27,6 mmol) a una solución de 2-aliil-2-fenilciclohexanona (1,97 g, 9,19 mmol) en etilenglicol (8 ml, 143 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h y colocó a reflujo en un baño de aceite a 180 °C durante 2,5 h. TLC mostró que la formación de hidrazona fue casi completa. Posteriormente, se destilaron el exceso de hidrazina y agua en un baño de aceite a 200 °C, y se continuó el calentamiento a la misma temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió la mezcla a éter y se lavó con agua y salmuera. Se retro-extrajeron las fases acuosas combinadas con éter (2 x), se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (80 g gel de sílice) eluyendo con hexano seguido de EtOAc-hexano 5:95 para dar el producto (825 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (4 H, d, J = 4,39 Hz), 7,17 (1 H, c d, J = 4,39, 4,25 Hz), 5,32-5,45 (1 H, m), 4,89 (1 H, s), 4,83-4,87 (1 H, m), 2,26 (2 H, d, J = 7,47 Hz), 2,07 (2 H, dd, J = 13,84, 6,59 Hz), 1,33-1,63 (8 H, m).

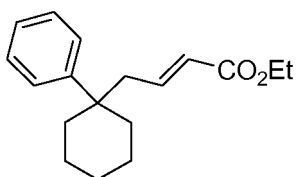
Int. 7C: 2-(1-fenilciclohexil)acetaldehído



(Int. 7C)

- 20 Se añadieron una solución de peryodato sódico (538 mg, 2,52 mmol) en agua (5,00 ml) y 0,105 ml de 2,5 % OsO₄ en t-BuOH a una solución de (1-aliilciclohexil)benzeno (210 mg, 1,048 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se retro-extrajeron las fases acuosas combinadas con EtOAc y se combinaron. Se secó el material resultante sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,36 (2 H, t, J = 3,08 Hz), 7,18-7,42 (5 H, m), 2,58 (2 H, d, J = 3,30 Hz), 1,34-1,81 (10 H, m).

Int. 7D: 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo

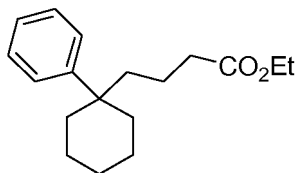


(Int. 7D)

- 30 Se añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M (3,00 ml, 3,00 mmol) en THF gota a gota a una solución de fosfonoacetato de trietilo (0,601 ml, 3,00 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 30 min a la misma temperatura. Posteriormente, se añadió una solución de 2-(1-fenilciclohexil)acetaldehído (405 mg, 2,0 mmol) en 4 ml de THF gota a gota y se agitó la mezcla durante 0,5 h a 0 °C y durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla a EtOAc y se lavó con agua (2 x) y NH₄Cl saturado. Se secó el material resultante sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (80 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc-hexano 5:95 para dar 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo (213,7 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27-7,37 (4 H, m), 7,15-7,23 (1 H, m), 6,60 (1 H, ddd, J = 15,49, 7,91, 7,80 Hz), 5,66 (1 H, dt, J = 15,60, 1,32 Hz), 4,12 (2 H, c, J = 7,18 Hz), 2,39 (2 H, dd, J = 7,80, 1,21 Hz), 2,11 (2 H, dd, J = 13,07, 5,60 Hz), 1,33-1,66 (8 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,18 Hz).

40

Int. 7E: 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo



(Int. 7E)

5 Se añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C a una solución de 4-(1-fenilciclohexil)but-2-enoato de (E)-etilo (140 mg, 0,514 mmol) en MeOH (15 ml) y se agitó la mezcla en H₂ (0,21 MPa (30 psi)) durante 1 h. Se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado para dar 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (2 H, s), 7,30 (2 H, s), 7,13-7,20 (1 H, m), 4,06 (2 H, c, J = 7,03 Hz), 2,04-2,13 (4 H, m), 1,33-1,63 (10 H, m), 1,24-1,32 (2 H, m), 1,20 (3 H, t, J = 7,14 Hz).

10

Int. 7: Ácido 4-(1-fenilciclohexil)butanoico

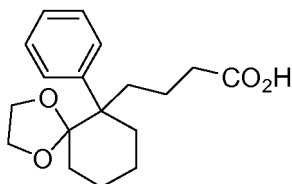
Se añadió hidróxido de sodio 1 M (1,155 ml, 1,155 mmol) a una solución de 4-(1-fenilciclohexil)butanoato de etilo (0,211 g, 0,77 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, se añadieron 0,39 ml adicionales de NaOH 1 M y se continuó la agitación durante 3 h. Se añadieron 2 ml de HCl 1 N a la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso, que se volvió blanco tras almacenamiento a temperatura ambiente.

15

Intermedio 8

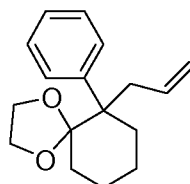
20

Ácido 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)butanoico



(Int. 8)

25 Int. 8A: 6-Alil-6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



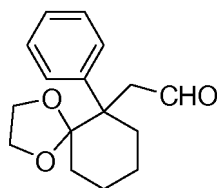
(Int. 8A)

30 Se colocó a reflujo 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) en condiciones de trampa de Dean-Stark durante 1,5 h. Posteriormente, se añadieron 0,3 ml adicionales de etilenglicol y -20 mg de ácido tósico y se colocó la mezcla a reflujo durante 15 h adicionales. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 2 ml de NaHCO₃ saturado se añadió y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó el extracto con salmuera y se retro-extrajeron las fases acuosas combinadas con EtOAc una vez y se combinaron. Se secaron los extractos sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso. Se purificó por Combiflash (40 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc-hexano 1:9 para dar 444,5 mg de cetal en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (2 H, d, J = 7,25 Hz), 7,24-7,31 (2 H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 5,22-5,35 (1 H, m), 4,99 (1 H, d, J = 16,70 Hz), 4,86 (1 H, d, J = 10,11 Hz), 3,77 (1 H, c, J = 7,03 Hz), 3,67 (1 H, td, J = 6,87, 4,94 Hz), 3,57 (1 H, td, J = 6,76, 4,94 Hz), 2,85-3,04 (2 H, m), 2,67 (1 H, dd, J = 14,39, 8,68 Hz), 2,26 (1 H, ddd, J = 13,68, 8,84, 5,16 Hz), 1,50-1,92 (7 H, m).

35

40

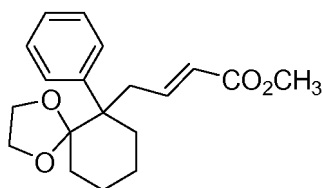
Int. 8B: 2-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)acetaldehído



(Int. 8B)

5 Se añadió una solución de peryodato sódico (441 mg, 2,062 mmol) en agua (5,00 ml) a una solución de 6-alil-6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (444 mg, 1,719 mmol) en THF (5 ml), y 0,175 ml de OsO₄ 2,5 % en t-BuOH, y se agitó la mezcla durante 3 h. Después, se detuvo la agitación y se añadió la mezcla a EtOAc y se lavó con agua, Na₂S₂O₃ ac. y salmuera. Se secó el material resultante sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo oleoso.

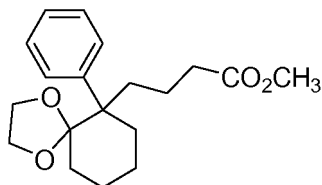
10 Int. 8C: 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)but-2-enoato de (E)-metilo



(Int. 8C)

15 Se colocó reflujó una solución de 2-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)acetaldehído (0,448 g, 1,72 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (1,150 g, 3,44 mmol) en THF (7 ml) durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por Combiflash (40 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc-hexano 1:9 para dar 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)but-2-enoato de (E)-metilo en forma de un aceite (136 mg). CL/EM: m/e 317,20 (M+H)⁺.

20 Int. 8D: 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)butanoato de metilo



(Int. 8D)

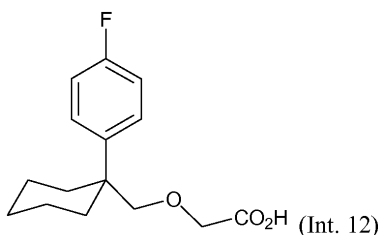
25 Se añadieron aproximadamente 50 mg de Pd al 10 %/C a una solución de 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)but-2-enoato de (E)-metilo (136 mg, 0,430 mmol) en MeOH (15 ml) y se agitó la mezcla en una atmósfera de H₂ (0,17 MPa (25 psi)) durante 3,5 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó para dar un residuo oleoso. CL/EM: m/e 319,10 (M+H)⁺.

30 Int. 8: Ácido 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)butanoico

35 Se añadió hidróxido de sodio 1 N (1,290 ml, 1,290 mmol) a una solución de 4-(6-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ilo)butanoato de metilo (0,137 g, 0,43 mmol) en MeOH (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 1,4 ml de HCl 1 N a la mezcla y se extrajo el producto con EtOAc (2 x). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar a residuo sólido (128 mg).

Intermedio 12

Ácido 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acético



40

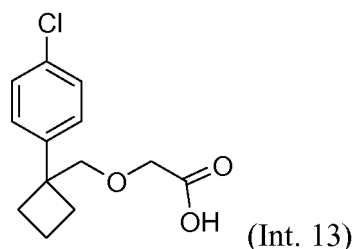
Se enfrió una solución de (1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol (108 mg, 521 μmol) en tolueno a 0 $^{\circ}\text{C}$ y se trató con una solución de NaOH ac. 50 % (500 μl), seguido de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (44 mg, 130 μmol). Se agitó la mezcla a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (152 mg, 781 μmol). Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua.

5 Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se sometió a cromatografía el aceite puro sobre gel de sílice (Teledyne-Isco RediSep 12 g de columna de gel de sílice) y se eluyó con hexanos, seguido de EtOAc 1 % y 3 % en hexanos para obtener 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, rendimiento de 60 %) en forma de aceite viscoso incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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).

Se agitó una solución de 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 310 μmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 85 min. Se retiró TFA a presión reducida, seguido de coevaporación con éter para obtener ácido 2-((1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metoxi)acético puro (79 mg, rendimiento de 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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).

Intermedio 13

20 Ácido 2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acético

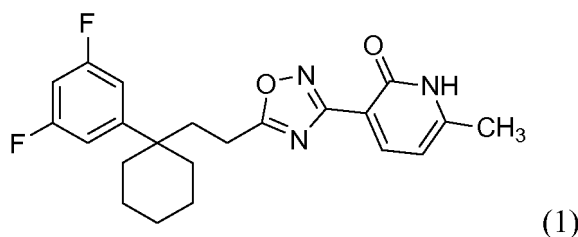


Se enfrió una solución de (1-(4-clorofenil)ciclobutil)metanol (1,5 g, 7,63 mmol) en tolueno (21 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$ y se trató con una solución de NaOH ac. de 33 % (7,43 ml), seguido de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (647 mg, 1,91 mmol). Se agitó la mezcla a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 10 min y se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (1,11 ml, 7,63 mmol). Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 50 min. Se añadió bromoacetato de *tert*-butilo adicional (1,11 ml, 7,63 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió bromoacetato de *tert*-butilo adicional (1,11 ml, 7,63 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se sometió a cromatografía el aceite puro sobre gel de sílice (Teledyne-Isco RediSep 80 g de columna de gel de sílice) y se eluyó con hexanos, seguido de EtOAc de 1 % y 2 % en hexanos para obtener 2-((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)acetato de *tert*-butilo (1,77 g, rendimiento de 75%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,25-7,28 (2 H, m), 7,06-7,19 (2 H, m), 3,85 (2 H, s), 3,64 (2 H, s), 2,22-2,49 (4 H, m), 1,98-2,18 (1 H, m), 1,73-1,93 (1 H, m), 1,45 (9 H, s).

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

Ejemplo 1

45 3-(5-(2-(1-(3,5-Difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metil-2(1H)-piridinona

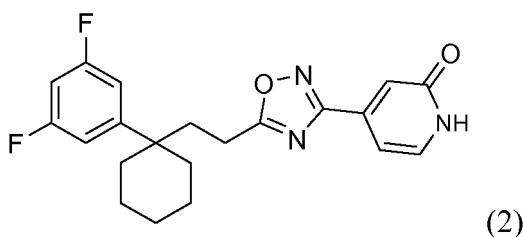


Se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,013 ml, 0,082 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)propanoico (20 mg, 0,075 mmol) y (Z)-N'-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

carboximidamida (12,46 mg, 0,075 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió TBAF (0,112 ml, 0,112 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La formación de oxadiazol fue muy lenta. Después de 1 día de agitación, se añadieron 0,112 ml adicionales de TBAF 1 M y se agitó la mezcla durante 5 días más. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó el extracto orgánico sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo oleoso que se purificó por Combiflash (12 g gel de sílice). La elución con $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 7:93 permitió la obtención de un sólido de color blanco que se re-purificó por medio de HPLC de preparación para dar 3-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona pura (8,0 mg, rendimiento de 26,7 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: $t_R = 3,95$ min, Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, 4 min de gradiente, Longitud de Onda de Detección 220 nm, Disolvente de Partida: 10 % MeOH ac.- 0,1 % TFA; Disolvente Final: 90 % MeOH ac.- 0,1 % TFA. CL/EM: m/e 400,12 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,19 (1 H, d), 6,84-6,86 (2 H, m), 6,65 (1H, m), 6,21 (1H, d), 2,44-2,54 (5 H, m), 2,04-2,06 (4 H, m), 1,39-1,61 (8 H, m).

Ejemplo 2

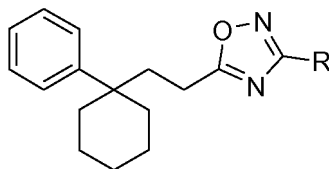
4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2(1H)-piridinona



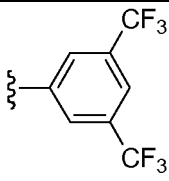
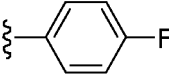
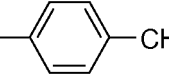
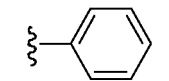
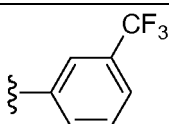
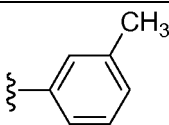
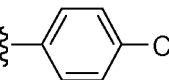
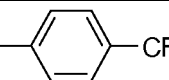
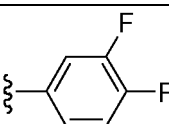
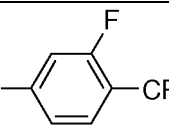
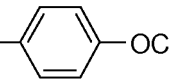
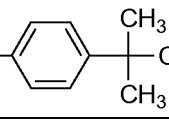
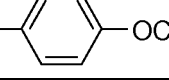
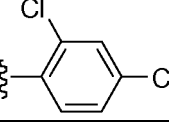
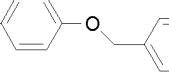
Se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,013 ml, 0,082 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)propanoico (20 mg, 0,075 mmol) y (Z)-N'-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboximidamida (11,42 mg, 0,075 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió TBAF (0,112 ml, 0,112 mmol) y se agitó la mezcla durante 40 h a temperatura ambiente. Después de la adición de EtOAc, se lavó la mezcla con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar un residuo oleoso que se purificó por Combiflash (12 g gel de sílice). La elución con $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 7:93 proporcionó un residuo sólido de color blanco que se purificó por medio de HPLC de preparación para dar 4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona (4,8 mg, rendimiento de 16,64 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC: $t_R = 3,95$ min, Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, 4 min de gradiente, Longitud de Onda de Detección 220 nm, Disolvente de Partida: 10 % MeOH ac. - 0,1 % TFA; Disolvente Final: 90 % MeOH ac. - 0,1 %. TFA CL/EM: m/e 386,13 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,45 (1 H, d), 7,24 (1H, s), 6,84-6,88 (3 H, m), 6,65 (1H, m), 2,56-2,6 (2 H, m), 2,05-2,07 (4 H, m), 1,23-1,63 (8 H, m).

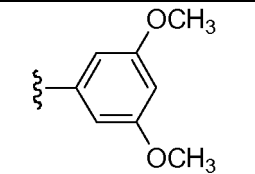
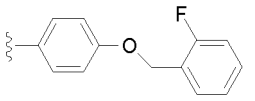
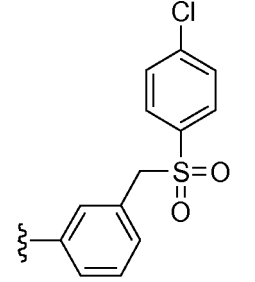
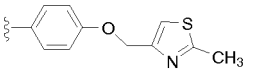
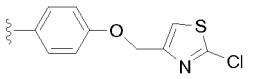
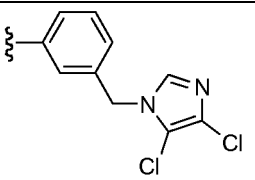
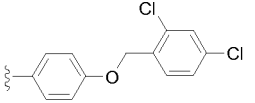
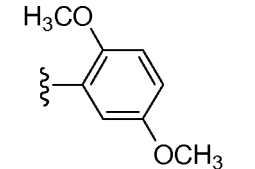
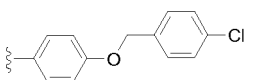
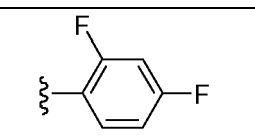
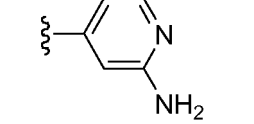
Ejemplos 3 a 42

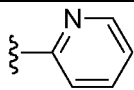
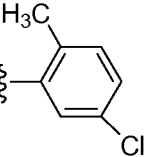
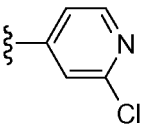
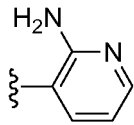
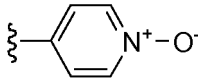
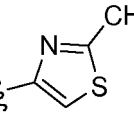
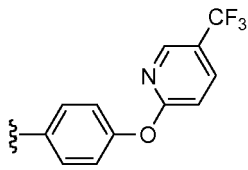
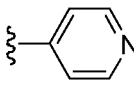
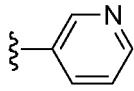
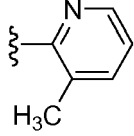
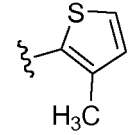
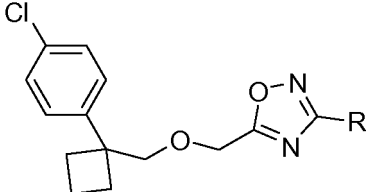
Se sintetizaron los Ejemplos 3 a 42 de acuerdo el siguiente protocolo general: se añadió la amidoxima apropiada (90 μmol) a una solución de ácido 3-(1-fenilciclohexil)propanoico (17,42 mg, 80 μmol), EDAC (15,82 mg, 83 μmol), HOBT (11,15 mg, 83 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (14,4 μl , 83 μmol) en DMF (750 μl). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DMF (250 μl) y después se calentó a 125 °C durante una noche. Posteriormente, se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC automatizado de preparación (Waters XBridge 19x100 mm 5 μm C18, Caudal 20 ml/min, Tiempo de gradiente de 15 min, Fase Móvil: disolvente A: 5 % MeOH ac., 0,05 % TFA; disolvente B: 95 % MeOH ac., 0,05 % TFA).

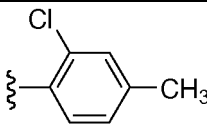


Ej.	R	Nombre	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺
3		3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,12 ^a	364,96

4		3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,31 ^a	468,87
5		3-(4-fluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,92 ^a	350,97
6		3-(4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,03 ^a	347,00
7		3-fenil-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,89 ^a	332,99
8		5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenilo)-1,2,4-oxadiazol	4,13 ^a	400,95
9		3-(3-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,05 ^a	347,01
10		3-(4-clorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,13 ^a	366,94
11		5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	4,12 ^a	400,93
12		3-(3,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,83 ^a	368,97
13		3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,03 ^a	418,94
14		3-(4-metoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,83 ^a	362,99
15		3-(4-terc-butilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,14 ^a	416,94
16		5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	4,12 ^a	493,90
17		3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,17 ^a	400,87
18		3-(4-(benciloxi)fenilo)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,15 ^a	438,98

19		3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,88 ^a	392,97
20		3-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,15 ^a	456,96
21		3-(3-(((4-clorofenil)sulfonyl)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,85 ^a	520,85
22		3-(4-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,75 ^a	459,93
23		3-(4-((2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,06 ^a	479,87
24		3-(3-(((4,5-dicloro-1H-imidazo-1-il)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,82 ^a	480,88
25		3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,51 ^a	506,84
26		3-(2,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,58 ^a	392,98
27		3-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	4,27 ^a	472,92
28		3-(2,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,84 ^a	368,95
29		4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina	0,92 ^b	349,2

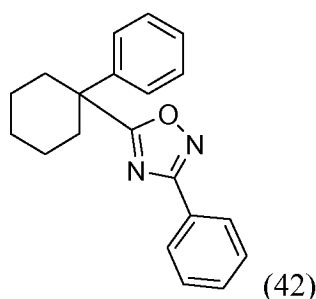
30		2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	4,09 ^c	334,10
31		3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	1,42 ^b	381,2
32		2-cloro-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	1,3 ^b	368,2
33		3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina	0,94 ^b	349,2
34		1-óxido de 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	1,04 ^b	350,1
35		3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	1,19 ^b	354,1
36		2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina	4,12 ^a	493,9
37		4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	3,36 ^a	334,00
38		3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	3,32 ^a	333,94
39		3-metil-2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	3,35 ^a	347,82
40		3-(3-metil-2-tienil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol	3,94 ^a	352,95
				
Ej.	R	Nombre	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa Observada (M+H) ⁺

41		3-(2-cloro-4-metilfenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol	4,1 ^d	403,08
^a Waters XBridge 4,6x50 mm 5 µm C18, Fase Móvil: Disolvente A: AcCN ac. de 5 % con NH ₄ OAc 10 mM; Disolvente B: AcCN ac. de 95 % con NH ₄ OAc 10 mM. ^b BEH C18 42,1x50 mm 1,7 µ, Fase Móvil: Disolvente A: H ₂ O 100 %, TFA de 0,05 %; Disolvente B: AcCN de 100 %, TFA de 0,05 %. ^c Chromolith Speed ROD 4,6x50 mm, Fase Móvil: Disolvente A: MeOH ac. de 10 %, H ₃ PO ₄ de 0,2 %; Disolvente B: MeOH ac. de 90 %, H ₃ PO ₄ de 0,2 %. ^d YMC Combiscreen ODS-A 4,6x50 mm, Fase Móvil: Disolvente A: MeOH ac. de 10 %, TFA de 0,1 %; Disolvente B: MeOH ac. de 90 %, TFA de 0,1 %.				

Ejemplo Comparativo 42

3-fenil-5-(1-fenilciclohexil)-1,2,4-oxadiazol

5



Se agitó una solución de ácido 1-fenilciclohexanocarboxílico (1 g, 4,9 mmol), EDAC (1,032 g, 5,39 mmol), HOBT (825 mg, 5,39 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,57 ml, 14,69 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de argón. Se añadió (E)-N'-hidroxibenzoimidamida (733 mg, 5,39 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 95 °C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se purificó una parte (-10 %) por HPLC automatizado de preparación (PHENOMENEX® Luna Axia 21,2 x 100 mm 5 µm, Caudal 20 ml/min, Tiempo de gradiente 15 min, Fase Móvil: disolvente A: 5 % MeOH ac., 0,05 % TFA; disolvente B: 95 % MeOH ac., 0,05 % TFA). HPLC: t_R = 3,95 min, Waters Sunfire C18 4,6 x 50 mm, 4 min de gradiente, Longitud de Onda de Detección 220 nm, Disolvente de Partida: 10 % MeOH ac.- 0,1 % TFAM; Disolvente Final: ac. 90 % MeOH - 0,1 % TFA para obtener 3-fenil-5-(1-fenilciclohexil)-1,2,4-oxadiazol (60 mg). CL/EM: m/e 305,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,95-8,14 (2 H, m), 7,47-7,66 (3H, m), 7,31-7,44 (4 H, m), 7,17-7,31 (1H, m), 2,57-2,75 (2 H, m), 2,01-2,18 (2 H, m), 1,71 (2H, s a), 1,51-1,65 (1H, m), 1,27-1,51 (3 H, m).

20 **Ensayos Biológicos**Ensayo de Unión S1P₁

Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 humano. Se suspendieron microgránulos de células (1x10⁸ células/microgránulo) en un tampón que contenía HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, EDTA 2 mM y cóctel de Inhibidor de Proteasa (Roche), y se sometió a disgregación en hielo usando un homogeneizador Polytron. Se centrifugó la fracción homogeneizada a 20.000 rpm (48.000 g) y se desechó el sobrenadante. Se re-suspendieron los microgránulos de membrana en tampón que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 2 mM y se almacenó en alícuotas a -80 °C tras determinación de la concentración de proteínas.

Se añadieron membranas (2 µg/pocillo) y una concentración final de 0,03 nM de ligando 33P-S1P (1 mCi/ml, American Radiolabeled Chemicals) diluido en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ de 5 mM, CaCl₂ 1 mM, ácido graso libre de 0,5 % BSA, NaF 1 mM) a las placas de compuesto (placa con fondo con forma de v 384 Falcon (0,5 µl/pocillo en una dilución de 11 puntos, 3 veces). Se llevó a cabo la unión durante 45 minutos a temperatura ambiente, se terminó por medio de recogida de las membranas sobre placas filtrantes Millipore FB de 384 pocillos, y se midió la radioactividad por medio de TOPCOUNT®. Se representaron gráficamente los datos de competición de los compuestos de ensayo en un intervalo de concentraciones como el porcentaje de inhibición de la unión específica de radioligando. Se define CI₅₀ como la concentración de ligando de competición necesaria para reducir la unión específica en un 50 %.

La Tabla A siguiente muestra los valores de CI₅₀ de Unión S1P₁ procedentes de diversos ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de unión S1P₁ descrito con anterioridad en la presente memoria. Los resultados de la Tabla A están redondeados a dos dígitos significativos.

Tabla A

Ejemplo N°.	CE ₅₀ de Unión S1P1 (nM)
1	1300
2	13
5	12
7	3,3
8	33
13	210
20	410
26	8,1
27	610
28	25
30	97
32	0,54
33	1,9
34	67
40	1,2

Ensayos de Unión GTPγS de Receptor [35S]

- 5 Se introdujeron compuestos en una placa con fondo con forma de v 384 Falcon (0,5 μl/pocillo en una dilución de 11 puntos, 3 veces). Se añadieron las membranas preparadas a partir de células S1P₁/CHO o células EDG-3-Ga15-bla HEK293T a la placa del compuesto (40 μl/pocillo, proteína final de 3 μg/pocillo) con MULTIDROP®. Se diluyó [35S]GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) 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, ácido graso de 0,1 % libre de BSA y 10 μl/ml de saponina a 40 μl de una solución de [35S] GTP a la placa del compuesto con una concentración final de 0,2 nM. Se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Al final de la incubación, se transfirieron todas las muestras de la placa del compuesto a placas filtrantes Millipore de 384 pocillos FB por medio del manipulador de líquidos VELOCITY® Vprep. Se lavó la placa filtrante con agua 4 veces usando un lavado de placas Embla con colector y se secó a 60 °C durante 45 minutos. Se añadió fluido de centelleo MicroScint 20 (30 μl) a cada pocillo para el recuento en Packard TOPCOUNT®. Se define CE₅₀ como la concentración de agonista que corresponde a 50 % de Y_{max} (respuesta máxima) obtenida para cada compuesto individual sometido a ensayo. Los resultados de la Tabla B están redondeados a dos dígitos significativos.

Tabla B

Ejemplo N°.	CE ₅₀ de GTPγS S1P1 (nM)	CE ₅₀ de GTPγS S1P3 (nM)
4	280	>62000
7	130	630
8	710	>62000
9	530	2200
12	330	5900
16	5700	>62000
17	740	1200
19	2200	1700
24	3200	1300
26	4900	16000
29	36	430
32	50	430
33	67	550
38	100	2200

- 20 Un valor pequeño de CE₅₀ de GTPγS S1P₁ indicó una mayor actividad para el compuesto en el ensayo de unión GTPγS S1P₁. Un valor grande de CE₅₀ de GTPγS S1P₃ indicó menos actividad en el ensayo de unión de GTPγS S1P₃. Los compuestos de la presente invención, como se muestra en los ejemplos de la Tabla B mostraron valores de CE₅₀ de GTPγS S1P₁ de 15 μM o menos.

- 25 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas de S1P₁, y de este modo se pueden usar en el tratamiento, prevención o cura de diversas afecciones relacionadas con el receptor S1P₁. La sorprendente actividad de los compuestos de la presente invención indica su uso potencial en el tratamiento, prevención o cura de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria o soriasis. Otros usos potenciales de los compuestos de la presente invención incluyen
- 30 minimizar o reducir el rechazo de órganos trasplantados.

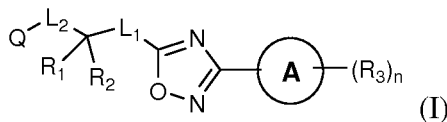
Tabla C

Ejemplo N°.	Cl ₅₀ de Unión SIP. (nM)	CE ₅₀ de GTPγS SIP. (nM)
7	3,3	130
42 (comparativo)	12.000	>62.000

5 La Tabla C compara el Ejemplo 7, un compuesto en el que el grupo oxadiazolilo y el grupo ciclohexilo están unidos por un grupo alqueno C₂ (L es -CH₂-CH₂-) y el Ejemplo Comparativo 42, en el que el grupo oxadiazolilo y el grupo ciclohexilo están unidos de forma directa (lo que corresponde a L₁ = enlace). El Ejemplo 7 tiene un valor de Cl₅₀ de Unión a S1P₁ de 3,3 nM y un valor de CE₅₀ de GTPγS S1P₁ de 130 nM. En comparación, el Ejemplo 42 tiene un valor de Cl₅₀ de unión a S1P₁ de 12.000 nM y un valor de CE₅₀ de GTPγS S1P₁ de > 62.000 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales; en la que:

El anillo A es fenilo, tiofenilo, tiazolilo, piridinilo o piridinonilo;

10

(i) R_1 y R_2 son $-CH_3$; o

(ii) R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{4-6} sustituido con cero a 2 R_a ;

15

cada R_3 es independientemente:

(i) F, Cl, alquilo C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y/o $-NH_2$; y/o

(ii) $-CH_2A_1$, $-OA_1$, $-OCH_2A_1$, $-CH_2OA_1$ y/o $-CH_2SO_2A_1$, en donde A_1 es fenilo, piridinilo, tiazolilo o imidazolilo sustituido con cero a 2 sustituyentes de manera independiente seleccionados entre F, Cl, $-NH_2$, alquilo C_{1-2} , CF_3 y/o $-OCH_3$;

20

L_1 es $-(CR_bR_b)_{2-4}$ o $-(CH_2)_{0-2}O(CH_2)_{1-2}$;

L_2 es un enlace;

Q es fenilo sustituido con cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CH_3$, $-CN$, y/o $-CF_3$;

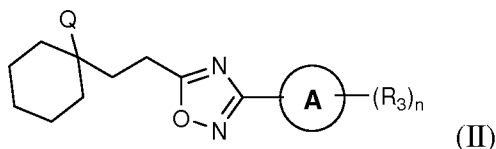
25

cada R_a es de manera independiente F y/o $-CH_3$; y/o dos R_a unidos al mismo átomo de carbono forman $=O$; y

cada R_b es de manera independiente H, $-CH_3$ y/o $-OH$, con la condición de que si R_b es $-OH$, entonces el segundo R_b unido al mismo carbono no es $-OH$ o F; y n es cero, 1, 2 o 3.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (II):



35

Q es fenilo sustituido con cero a 2 F;

cada R_3 está seleccionado independientemente entre:

(i) F, Cl, alquilo C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y/o $-NH_2$; y/o

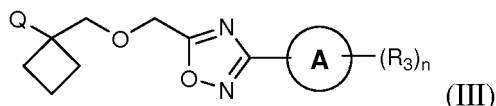
(ii) $-CH_2$ (dicloroimidazolilo), $-O$ (trifluorometilpiridinilo), $-OCH_2$ (metiltiazolilo), $-OCH_2$ (clorotiazolilo), $-OCH_2$ (fenilo), $-OCH_2$ (fluorofenilo), $-OCH_2$ (clorofenilo), $-OCH_2$ (diclorofenilo) y/o $-CH_2SO_2$ (clorofenilo);

40

n es cero, 1 o 2.

45

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



50

Q es fenilo sustituido con cero a 1 Cl;

el Anillo A es fenilo;

cada R_3 está seleccionado independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-4} , $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, y/o $-NH_2$; y

n es cero, 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus estereoisómeros, N-óxidos o sales, en donde dicho compuesto está seleccionado entre: 3-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-metil-2(1H)-piridinona (1); 4-(5-(2-(1-(3,5-difluorofenil)ciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2(1H)-piridinona (2); 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (3); 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (4); 3-(4-fluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (5); 3-(4-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (6); 3-fenil-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (7); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol (8); 3-(3-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (9); 3-(4-clorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (10); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol (11); 3-(3,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (12); 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (13); 3-(4-metoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (14); 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (15); 5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (16); 3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (17); 3-(4-(benciloxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (18); 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (19); 3-(4-((2-fluorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (20); 3-(3-(((4-clorofenil)sulfonil)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (21); 3-(4-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (22); 3-(4-((2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metoxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (23); 3-(3-((4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (24); 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (25); 3-(2,5-dimetoxifenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (26); 3-(4-((4-clorobencil)oxi)fenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (27); 3-(2,4-difluorofenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (28); 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina (29); 2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (30); 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (31); 2-cloro-4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (32); 3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-piridinamina (33); 1-óxido de 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (34); 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (35); 2-(4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (36); 4-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (37); 3-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (38); 3-metil-2-(5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina (39); 3-(3-metil-2-tienil)-5-(2-(1-fenilciclohexil)etil)-1,2,4-oxadiazol (40); y 3-(2-cloro-4-metilfenil)-5-(((1-(4-clorofenil)ciclobutil)metoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol (41).
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria crónica.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria crónica.