(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 553 345**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2007 E 07700562 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 1976512**

(54) Título: **Nuevos derivados de tiofeno como agonistas del receptor S1P1/EDG1**

(30) Prioridad:

11.01.2006 WO PCT/IB2006/050103

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 553 345 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

Nuevos derivados de tiofeno como agonistas del receptor S1P1/EDG1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a agonistas del receptor S1P1/EDG1 de la Fórmula (I) y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también considera aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), y su uso como compuestos que mejoran la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos o en combinación con otros compuestos o terapias activos. Un aspecto adicional de la invención se refiere a nuevos compuestos de las Fórmulas (II) y (III) que sirven como intermediarios para preparar compuestos de la Fórmula (I).

Antecedentes de la invención

El sistema inmunitario humano está diseñado para defender el cuerpo frente a microorganismos y sustancias extraños que causan infección o enfermedad. Los mecanismos de regulación complejos aseguran que la respuesta inmunitaria se dirija contra la sustancia u organismo intrusos y no contra el hospedador. En algunos casos, estos mecanismos de control no se encuentran regulados y se pueden desarrollar respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es el daño severo a órganos, células, tejido o articulaciones. Con el tratamiento actual, la totalidad del sistema inmunitario se suprime usualmente y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones también se encuentra severamente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticoesteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en el tratamiento a largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin embargo, ellos presentan considerables efectos secundarios. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas.

Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, que no comprometen las respuestas inmunitarias y que poseen reducidos efectos secundarios mejorarían significativamente los tratamientos actuales de la enfermedad inflamatoria no controlada.

En el área del trasplante de órganos, la respuesta inmunitaria del hospedador se debe suprimir para evitar el rechazo del órgano. Los receptores de trasplantes de órganos pueden experimentar cierto rechazo aun cuando ellos ingieran fármacos inmunosupresores. El rechazo tiene lugar aún más frecuentemente en las primeras pocas semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden suceder meses o incluso años después del trasplante. Las combinaciones de hasta tres o cuatro medicaciones se utilizan comúnmente para proporcionar máxima protección frente al rechazo mientras que minimizan efectos secundarios. Los fármacos convencionales actuales utilizados para tratar el rechazo de órganos trasplantados interfieren con vías intracelulares discretas en la activación de linfocitos T o B. Ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, los cuales interfieren con la señalización o liberación de citoquinas; azatioprina o leflunomida, las cuales inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

Los efectos beneficiosos de las amplias terapias inmunosupresoras se refieren a sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunitario frente a infecciones y enfermedades malignas. Más aún, los fármacos inmunosupresores convencionales a menudo se utilizan a altas dosificaciones y pueden causar o acelerar el daño a los órganos.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la Fórmula (I) que son agonistas del receptor S1P1/EDG1 acoplado a proteína G y que poseen un efecto inmunosupresor poderoso y duradero el cual se logra reduciendo la cantidad de linfocitos T y B que circulan y que se infiltran, sin afectar su maduración, memoria, o expansión. La reducción de linfocitos T / B que circulan como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con el observado mejoramiento de la función de la capa celular endotelial asociado con la activación de S1P1/EDG1, torna a dichos compuestos útiles para tratar enfermedades inflamatorias no controladas y para mejorar la funcionalidad vascular.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de los linfocitos T, para proporcionar una nueva terapia inmunosupresora con una menor propensión a las infecciones cuando se compara con la terapia inmunosupresora convencional. Más aun, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con dosificaciones reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar por un lado una efectiva actividad inmunosupresora, mientras que para reducir por el otro lado el daño a órganos diana asociado con dosis más elevadas de fármacos inmunosupresores convencionales. La observación de una mejor función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1 provee beneficios adicionales de los compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos del receptor S1P1/EDG1 humano se conocen en la técnica y se encuentran publicadas en por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. J. Biol Chem. **265** (1990), 9308-9313; WO 91/15583 publicado el 17 de octubre de 1991; WO 99/46277 publicado el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) se evalúan utilizando un ensayo GTPγS para determinar los valores de CE_{50} y midiendo los linfocitos que circulan en la rata luego de la administración oral, respectivamente (véase en los Ejemplos).

Los términos generales utilizados anteriormente y a partir de ahora en el presente documento tienen preferentemente, en de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo:

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, ello pretende denotar también un compuesto, sal, o similar único.

Se debe comprender que cualquier referencia anterior o a partir de ahora en el presente documento a un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) se refiere también a las sales, especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), según sea apropiado y conveniente.

El término **alquilo C_{1-4}**, solo o en combinación con otros grupos, denota grupos saturados, de cadena ramificada o preferentemente lineal con uno a cuatro átomos de carbono, preferentemente uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

El término **alcoxi C_{1-4}**, solo o en combinación con otros grupos, denota un grupo R-O-, en el que R es un alquilo C_{1-4}. Ejemplos preferidos de grupos alcoxi C_{1-4} son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término **hidroxialcoxi C_{2-4}** denota una cadena alcoxi lineal o ramificada que porta un grupo hidroxi por lo cual hay al menos dos átomos de carbono entre el grupo hidroxi y el oxígeno del grupo alcoxi C_{2-4}. Ejemplos de grupos hidroxialcoxi C_{2-4} son 2-hidroxi-etoxi, 3-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-propoxi, 4-hidroxi-butoxi, 3-hidroxi-1-metil-propoxi, y 3-hidroxi-butoxi.

El término **alquilamino C_{1-4}** o **di-(alquil C_{1-4})amino**, solo o en combinación con otros grupos, denota un grupo R'-NH- o R'-NR''-, en el que R' y R'' son cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-4}. Ejemplos preferidos de grupos alquilamino C_{1-4} o di-(alquil C_{1-4})amino son metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, y N-metil-N-etil-amino.

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

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

Los grupos que forman sales son grupos o radicales que poseen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que poseen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forma un enlace peptídico o un radical piridilo, pueden formar sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos. Cuando se encuentran presentes varios grupos básicos se pueden formar sales de adición de mono o poliácidos.

Los compuestos que poseen grupos ácidos, tales como un grupo carboxi o un grupo hidroxi fenólico, pueden formar sales metálicas o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxietil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina o N,N'-dimetil-piperazina. Son posibles las mezclas de sales.

Los compuestos que poseen tanto grupos ácidos como básicos pueden formar sales internas.

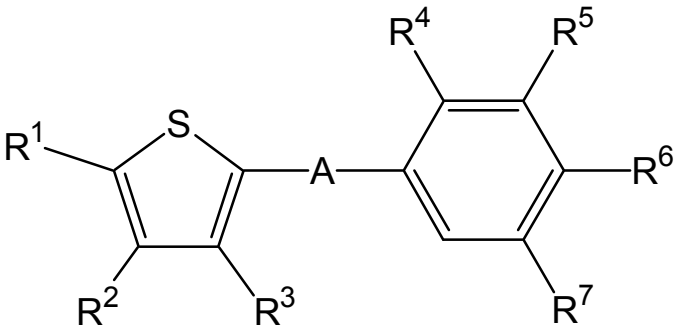
Para los propósitos de aislamiento o purificación, así como también en el caso de compuestos que se utilizan además como intermediarios, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo los picratos. No obstante, solamente las sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas se pueden utilizar para propósitos terapéuticos, y en consecuencia se prefieren esas sales.

La expresión sales **farmacéuticamente aceptables** comprende bien sales con ácidos inorgánicos o bien con ácidos orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido palmoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoracético, y similares que son no tóxicos para los organismos vivos o, en caso de que el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) sea ácido en la naturaleza, con una base inorgánica como una base alcalina o alcalinotérrea, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), **33**, 201-217.

Los compuestos de la Fórmula (I) y (III) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un anillo o enlace doble pueden encontrarse

presentes en forma cis- o trans- (forma E- o Z-) a menos que se indique de otra manera. Los compuestos de la Fórmula (I) y (III) pueden de este modo encontrarse presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar en una manera conocida por una persona experta en la técnica.

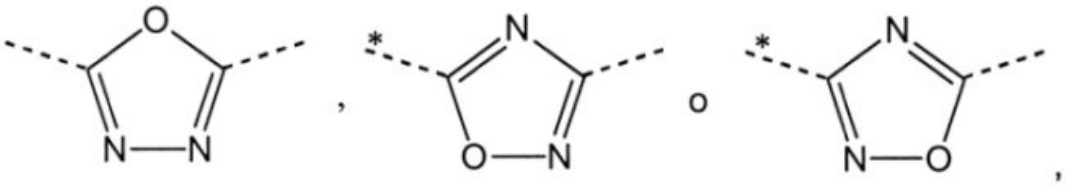
i) La invención se refiere a nuevos compuestos de tiofeno de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

A representa *-CO-CH=CH-, *-CO-CH_2CH_2-, *-CO-CH_2-NH-,



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

R^1 representa hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;

R^2 representa n-propilo, isobutilo, o ciclopropilmetilo;

R^3 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, metoxi, o halógeno;

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, o halógeno;

R^6 representa hidroxi-alquilo C_{1-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4}-)-alquilo C_{1-4}, 2,3-dihidroxipropilo, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NR^{61}R^{62}$, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHCOR^{64}$, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHSO_2R^{63}$, -$(CH_2)_k$-$(CHR^{65})_p$-CHR^{66}-$CONR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHCOR^{64}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHSO_2R^{63}$, -CO-NHR^{61}, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4}, 1-glicerilo, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHCOR^{64}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R^{63}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHCOR^{64}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHSO_2R^{63}$,-$NR^{61}R^{62}$, -NHCO-R^{64}, o -SO_2NH-R^{61};

R^{61} representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-alcoxietilo C_{1-4}, 3-hidroxipropilo, 3-alcoxipropilo C_{1-4}, 2-aminoetilo, 2-(alquilamino C_{1-4})etilo, 2-(di-(alquil C_{1-4})amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo C_{1-4}, 2-carboxietilo, o 2-(alquilcarboxi C_{1-4})etilo;

R^{62} representa hidrógeno, o metilo;

R^{63} representa metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, metilamino, etilamino, o dimetilamino;

R^{64} representa hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-aminoetilo, o 2-metilamino-etilo;

R^{65} representa hidrógeno;

R^{66} representa hidrógeno o hidroxi; y

en el caso que $\mathbf{R^{66}}$ represente hidroxi, $\mathbf{R^{65}}$ puede además representar hidroxi;

m representa el entero 1 o 2;

n representa 0, 1, o 2;

k representa 0;

p representa 0 o 1; y

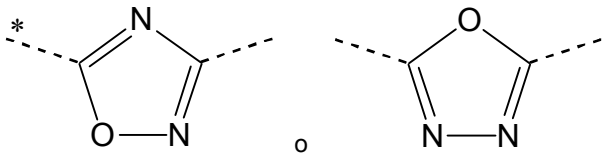
en el caso que **p** represente 1, **k** puede además representar 1; y

$\mathbf{R^7}$ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o halógeno;

y las sales de los mismos.

ii) La presente invención también se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que $\mathbf{R^6}$ representa hidroxi-alquilo C_{1-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, 2,3-dihidroxipropilo, $-CH_2-(CH_2)_n-NR^{61}R^{62}$, $-CH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{64}$, $-CH_2-(CH_2)_n-NHSO_2R^{63}$, $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p-CHR^{66}-CONR^{61}R^{62}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$, $-CO-NHR^{61}$, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4}, 1-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{61}R^{62}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{63}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$, $-NR^{61}R^{62}$, $-NHCO-R^{64}$, o $-SO_2NH-R^{61}$.

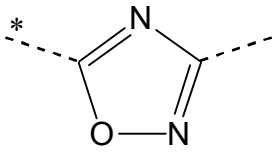
iii) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en la que **A** representa $*-CO-CH_2-CH_2-$,



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

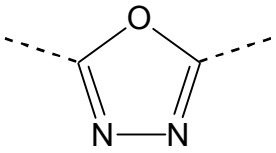
iv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en la que **A** representa $*-CO-CH_2-CH_2-$, en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

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



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

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



vii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que $\mathbf{R^1}$ representa hidrógeno o metilo.

viii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que $\mathbf{R^1}$ representa hidrógeno.

ix) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que $\mathbf{R^1}$ representa un grupo metilo.

x) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a ix), en la que **R^2** representa un grupo isobutilo.

xi) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que **R^3** representa metilo, etilo, n-propilo, o isobutilo.

xii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a x), en la que **R^3** representa un grupo metilo.

xiii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa metoxi, y **R^5** y **R^7** representan hidrógeno, o en la que **R^4** representa hidrógeno y **R^5** representa metilo, etilo, o metoxi y **R^7** representa metilo, etilo o halógeno.

xiv) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa un grupo metoxi, y **R^5** y **R^7** representan hidrógeno.

xv) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa hidrógeno, y **R^5** y **R^7** representan un grupo metilo.

xvi) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa hidrógeno, y **R^5** y **R^7** representan un grupo etilo.

xvii) Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa hidrógeno, **R^5** representa un grupo metilo, y **R^7** representa un grupo etilo.

xviii) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa hidrógeno, **R^5** representa un grupo metoxi, y **R^7** representa un átomo de cloro.

xix) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xii), en la que **R^4** representa hidrógeno, **R^5** representa un grupo metilo, y **R^7** representa un átomo de cloro.

xx) Otra realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), en donde **R^6** representa $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p-CHR^{66}-CONR^{61}R^{62}$.

xxi) Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), en la que **R^6** representa $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p-CHR^{66}-CONR^{61}R^{62}$, en la que **k** representa 0, **p** representa 1, y **R^{65}** y **R^{66}** representan hidrógeno.

xxii) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), en donde **R^6** representa $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$.

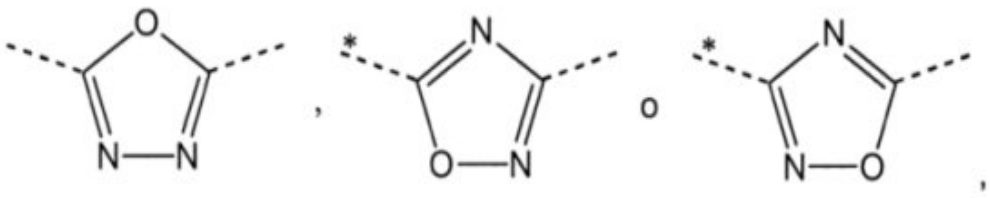
xxiii) Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), en la que **R^6** representa $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$, en la que **$R^{64}$** representa hidroximetilo.

xxiv) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) y iii) a xix), en la que **R^6** representa 2,3-dihidroxipropoxi.

xxv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones ii) a xix), en la que **R^6** representa 1-glicerilo.

xxvi) Una realización especialmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la que

A representa $*-CO-CH=CH-$, $*-CO-CH_2CH_2-$,



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I);
R^1 representa hidrógeno o metilo;

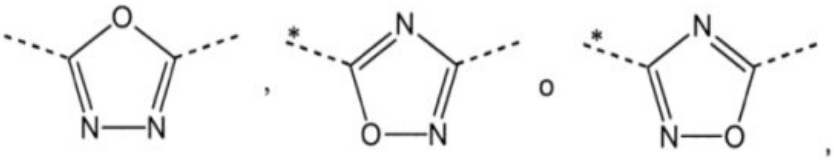
R^2 representa n-propilo o isobutilo;
R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo;
R^4 representa hidrógeno o metoxi;
R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4};
R^6 representa hidroxi; hidroxi-alcoxi C_{2-4}; 2,3-dihidroxipropoxi; $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$; $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$; $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$; $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$; o $-CH_2-CH_2-CONHR'$, en la que R' es 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, hidroxicarbonilmetilo, o metoxicarbonilmetilo;
R^{61} y **R^{62}** representan hidrógeno;
R^{63} representa metilo;
R^{64} representa hidroximetilo, metilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;
m representa el entero 1 o 2; y
R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o halógeno.

xxvii) Otra realización especialmente preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización ii), en la que

A representa *-CO-CH=CH-, *-CO-CH_2CH_2-,

en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I);
R^1 representa hidrógeno o metilo;
R^2 representa n-propilo o isobutilo;
R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo;
R^4 representa hidrógeno o metoxi;
R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4};
R^6 representa hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-4}, 1-glicerilo, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{64}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$;
R^{61} y **R^{62}** representan hidrógeno;
R^{64} representa hidroximetilo, metilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;
m representa el entero 2; y
R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

xxviii) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en la que **R^1** representa hidrógeno o metilo, **R^2** representa isobutilo, **R^3** representa hidrógeno o metilo, **R^4** representa hidrógeno, **R^5** y **R^7** representan alquilo C_{1-4}, **R^6** representa $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$, y **A** representa



en la que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

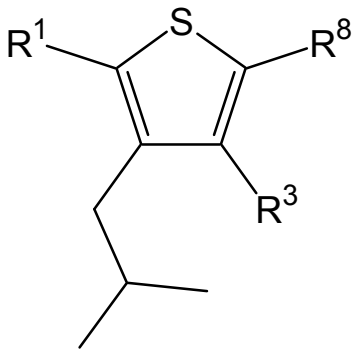
xxix) Compuestos de tiofeno especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propenona;
1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona;
1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona;
3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona;
3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
N-(3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;

N-(3-{4-[3-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida; 2-hidroxi-N-(3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; 3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; 3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; 3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; 3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol; 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; N-(3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida; N-(3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; 3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol; 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-acetamida; y 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida.

xxx) Compuestos de tiofeno aún más especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

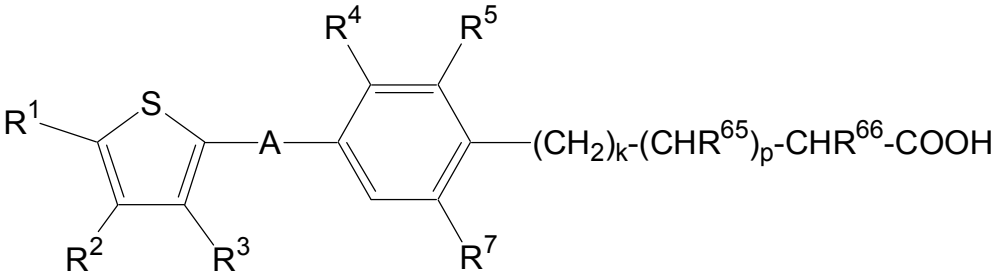
N-((S)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida; yN-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida.xxxi) Un aspecto adicional de la invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^3}$ son según se definieron para la Formula (I) precedente, y
$\mathbf{R^8}$ representa -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, o -CN;
y las sales de los mismos.

xxxii) Un aspecto adicional de la invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que **A**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^{65}}$, $\mathbf{R^{66}}$, $\mathbf{R^7}$, **k** y **p** son según se definieron para la Fórmula (I) precedente;
y las sales de los mismos.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o de soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en una manera que será familiar para cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, Estados Unidos, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) transformando los compuestos descritos de la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

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

Dichas enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos, tejidos o células trasplantados; enfermedades injerto contra hospedador ocasionadas por trasplantes; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide; lupus sistémico eritematoso; síndrome antifosfolípido; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia grave; diabetes tipo I; uveitis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveitis posterior; uveitis asociada con enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica de aloinjerto; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas; psoriasis; artritis psoriásica; dermatitis atópica; miopatía; miositis; osteomielitis; dermatitis de contacto; dermatitis eczematosa; dermatitis seborreica; liquen plano; pénfigo; penfigoide ampolloso; epidermólisis ampollosa; urticaria; angioedema; vasculitis; eritema; eosinofilia cutánea; acné; esclerodermia; alopecia areata; queratoconjuntivitis; conjuntivitis vernal; queratitis; queratitis herpética; distrofia epitelial corneal; leucoma corneal;

pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; sarcoidosis; alergia al polen; enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias; asma bronquial; asma alérgico; asma intrínseco; asma extrínseco; asma por polvo; asma crónico o habitual; asma tardío e hiper-respuesta de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades intestinales inflamatorias; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; ateroesclerosis; corazón graso; miocarditis; infarto cardíaco; síndrome de aortitis; caquexia debido a enfermedad viral; trombosis vascular; migraña; rinitis; eczema; nefritis intersticial; nefropatía inducida por IgA; síndrome de Goodpasture; síndrome urémico hemolítico; nefropatía diabética; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; nefritis tubulointersticial; cistitis intersticial; miositis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; enfermedad de Meniere; polineuritis; neuritis múltiple; mielitis; mononeuritis; radiculopatía; hipertiroidismo; enfermedad de Basedow; tirotoxicosis; aplasia pura de glóbulos rojos; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroso; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgar; ictiosis vulgar; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de linfocitos T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; esclerodermia; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de las encías, periodonto, hueso alveolar, sustancia ósea del diente; alopecia de patrón masculino o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión de órganos por isquemia-reperfusión que tiene lugar luego de la conservación; choque por endotoxina; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; malignidad de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; cataratas; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; formación de cicatrices vítreas; quemadura de la córnea por álcali; dermatitis eritema; dermatitis ampollosa; dermatitis por cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores cancerosos sólidos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmunitaria; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección hepática parcial; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de comienzo tardío; e insuficiencia hepática "aguda sobre crónica".

Las enfermedades o trastornos preferidos a tratarse y/o prevenirse con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedades injerto contra hospedador ocasionadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumorales.

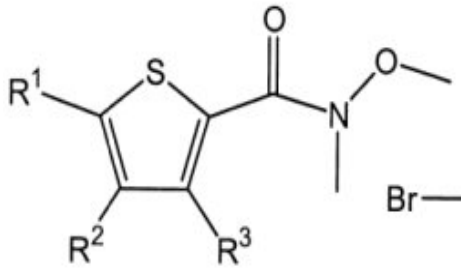
Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos a tratarse y/o prevenirse con los compuestos de la Fórmula (I) están seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades injerto contra hospedador ocasionadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

Más aún, los compuestos de la Fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes están seleccionados del grupo que consiste en inmunosupresores, corticoesteroides, AINE, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas del receptor de citoquinas y receptores de citoquinas recombinantes.

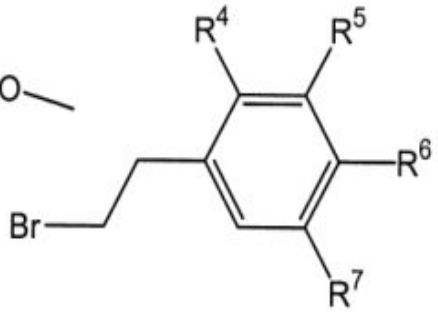
La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para utilizar en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados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

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden elaborar a través de los procedimientos que se proporcionan a continuación, a través de los procedimientos que se proporcionan en los Ejemplos o a través de procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones se pueden determinar por parte de una persona experta en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

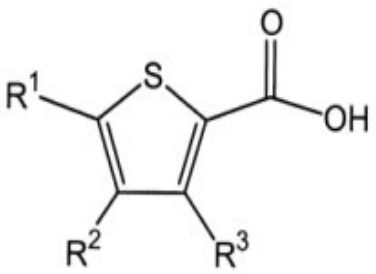
Los compuestos de la Formula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacciones general que se describe a continuación. Solamente se describen unas pocas posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de la Fórmula (I).



Estructura 1

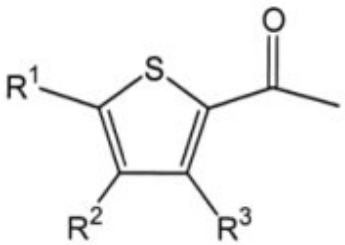


Estructura 2

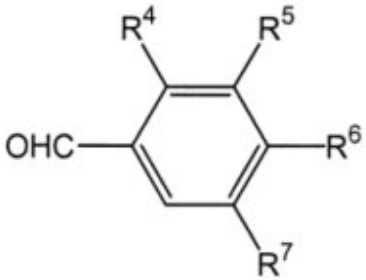


Estructura 3

En el caso que **A** represente -CO-CH_2-CH_2-, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2 bajo condiciones de Grignard, preferentemente a temperaturas por debajo de ta. El reactivo de Grignard de Estructura 2 se prepara de acuerdo con metodología convencional. Los grupos funcionales presentes en los restos $\mathbf{R^4}$ a $\mathbf{R^7}$ pueden requerir protección temporal o pueden aún introducirse en etapas adicionales que siguen a la reacción de Grignard. El compuesto de amida de Weinreb de Estructura 1 se prepara mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 3 con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung **339** (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Alemania) **342** (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry, Current Organic Chemistry **7** (2003), 967-993).

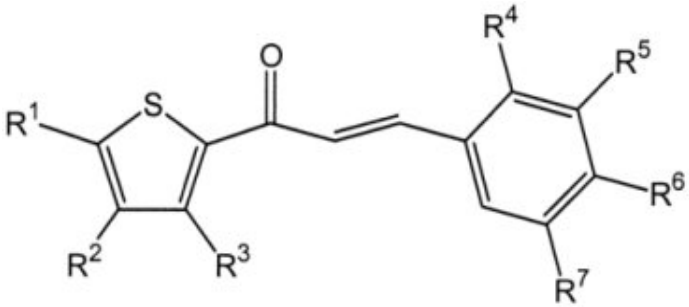


Estructura 4



Estructura 5

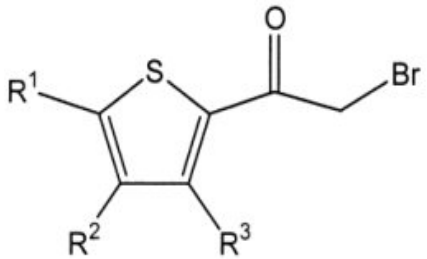
En el caso que **A** represente -CO-CH=CH-, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un compuesto de Estructura 5 en presencia de una base o de un ácido. Los compuestos de la Fórmula (I) en la que **A** representa -CO-CH_2-CH_2- también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) en la que **A** representa -CO-CH=CH- (Estructura 6) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt/C, PtO_2, etc. en un disolvente tal como etanol, metanol, THF, etc.



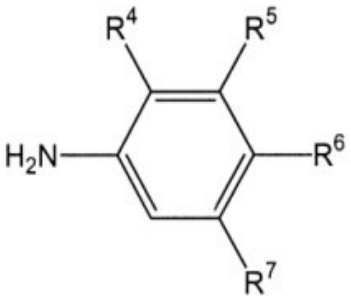
Estructura 6

Los compuestos de la Fórmula (I) en la que **A** representa -CO-CH_2-NH- se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 7 con un compuesto de Estructura 8 en presencia o ausencia de una base tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, K-terc butóxido, NaOH, NaH, trietilamina, DIPEA, etc. en un disolvente tal como acetona, DMF, THF, dioxano, etc., o las mezclas de los mismos. Los compuestos de Estructura 7 se pueden preparar haciendo

reaccionar un compuesto de Estructura 4 con un agente de bromación tal como dibromuro de feniltrimetilamonio, tribromuro de benciltrimetilamonio, dibromuro de trifenilfosfina, etc. en un disolvente tal como DCM, cloroformo, THF, dietil éter, metanol, etanol, etc., o las mezclas de los mismos.



Estructura 7

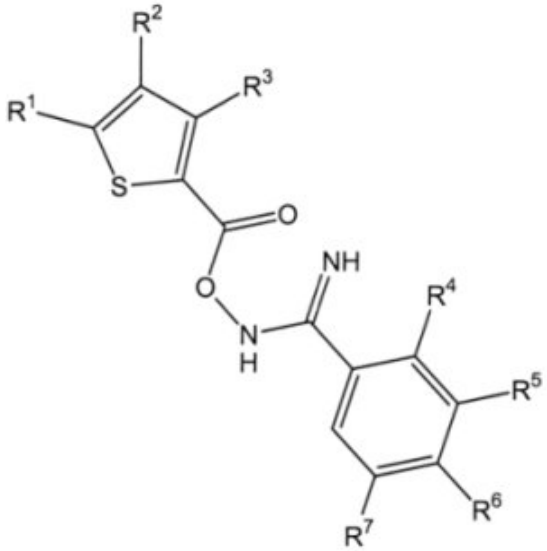


Estructura 8

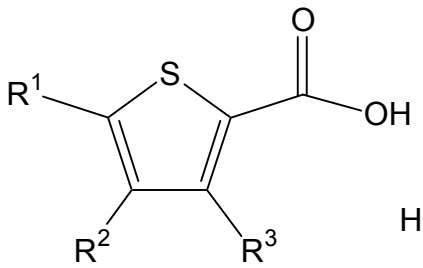
Un compuesto de Estructura 4 se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 3 con MeLi en un disolvente tal como dietil éter, THF, y dioxano, a temperaturas entre -20 y 50 ºC. Alternativamente, un compuesto de Estructura 4 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1 con bromuro de metilmagnesio.

Los compuestos de la Fórmula (I) que representan un derivado de 5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 9 en un disolvente tal como xileno, tolueno, benceno, piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, ácido trifluoracético, etc. a ta o temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (por ejemplo TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo NaH, NaOAc, Na_2CO_3, K_2CO_3, trietilamina, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agentes que remueven el agua (por ejemplo cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, $POCl_3$, PCl_5, P_4O_{10}, tamices moleculares, etc.) (Lit: por ejemplo A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, Tetrahedron Lett. **42** (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. **47** (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, Tetrahedron Lett. **42** (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, Synthetic Commun. **29** (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, Inorganic Chemistry **27** (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles **60** (2003), 2287-2292).

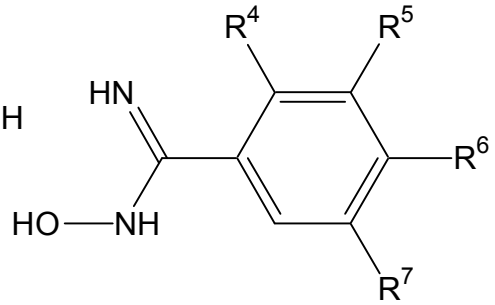
Estructura 9



Los compuestos de Estructura 9 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 3 con un compuesto de Estructura 10 en un disolvente tal como DMF, THF, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, NaH, K_2CO_3, etc. (Lit: por ejemplo A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Chem. **68** (2003) 7316-7321; y la bibliografía citada precedentemente).

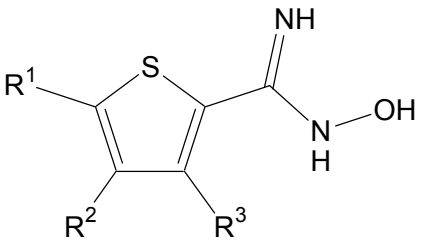


Estructura 3

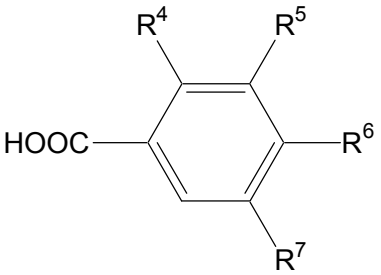


Estructura 10

Los compuestos de la Fórmula (I) que representan un derivado de 5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol o de 3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan en un modo análogo (Lit. por ejemplo C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. **40** (1999) 3275-3278). Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula (I) que representan un derivado de 3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 11 con un compuesto de Estructura 12.

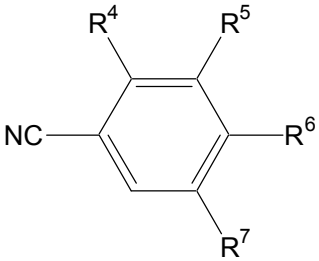


Estructura 11

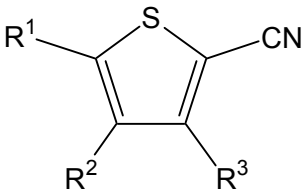


Estructura 12

Los compuestos de Estructura 10 y 11 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 13 y 14, respectivamente, con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como metanol, etanol, piridina, etc. en presencia o ausencia de una base tal como Na_2CO_3, K_2CO_3, trietilamina, etc. (Lit: por ejemplo T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. **47** (1999), 120-122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, Bioorg. Med. Chem. **11** (2003), 3379-3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., Estados Unidos); B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles **60** (2003), 2287-2292).



Estructura 13

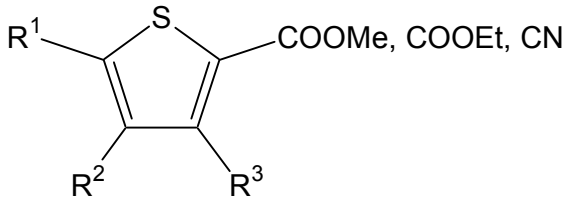


Estructura 14

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los restos $\mathbf{R^4}$ a $\mathbf{R^7}$ en las Estructuras 2, 5, 6, 8, 9, 10 y 12, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos protectores apropiados son conocidos por una persona experta en la técnica e incluyen por ejemplo un grupo bencilo o trialquilsililo para proteger un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores se pueden emplear de acuerdo con metodología convencionales (por ejemplo T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, Wiley Nueva York, 1991; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los restos $\mathbf{R^4}$ a $\mathbf{R^7}$ deseados también se pueden introducir en etapas posteriores que siguen a la reacción de un compuesto de la Estructura 1, 4, 7, 3, y 11 con un precursor adecuado de un compuesto de Estructura 2, 5, 8, 10 y 12, respectivamente. Los compuestos de Estructura 2, 5, 8, 12, y 13 o sus precursores o bien se encuentran disponibles en el comercio o bien se preparan de acuerdo con los procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica.

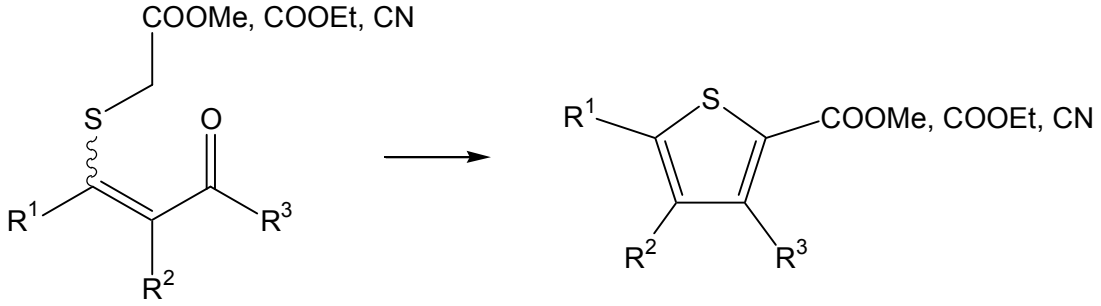
Un compuesto de la Fórmula (I), en la que R^6 representa $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p-CHR^{66}-CONR^{61}R^{62}$ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (III) con la amina apropiada en presencia de un agente de

acoplamiento tal como TBTU, EDC, etc. Los compuestos de la Fórmula (III) se preparan en analogía con los procedimientos descritos precedentemente para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I).



Estructura 15

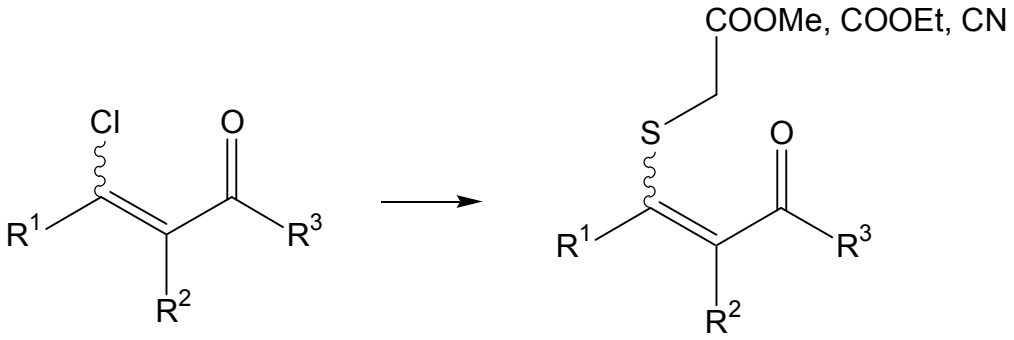
Un compuesto de Estructura 3 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 15 con una base acuosa tal como NaOH ac., LiOH ac., KOH ac., etc. o un ácido tal como HCl ac., TFA, etc. en un disolvente tal como agua, etanol, metanol, THF, etc. o las mezclas de los mismos.



Estructura 16 Estructura 15

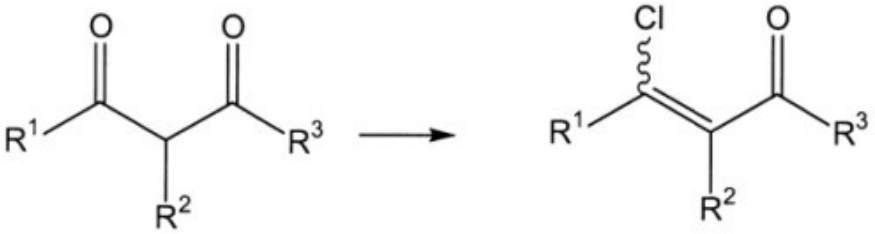
Los compuestos de Estructura 15 se preparan tratando un compuesto de Estructura 16 con una base no acuosa tal como NaOMe, NaOEt, KOtBu, DBU, etc. en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc. o las mezclas de los mismos, preferentemente a temperaturas elevadas.

Los compuestos de Estructura 16 se preparan mediante el tratamiento de un compuesto de Estructura 17 con un éster de ácido mercaptoacético o mercaptoacetonitrilo, el cual se puede generar in situ a partir de S-cianometil éster de ácido tioacético, en presencia de una base tal como NaH, NaOEt, NaOMe, K terc-butóxido, etc. en THF, dioxano, DMF, etanol, metanol, etc. o mezclas de los mismos. Además, los compuestos de Estructura 3 también se pueden preparar en un procedimiento en tres etapas en una sola operación sintética (*one-pot*) partiendo de un compuesto de Estructura 17 siguiendo la secuencia de reacción precedente.

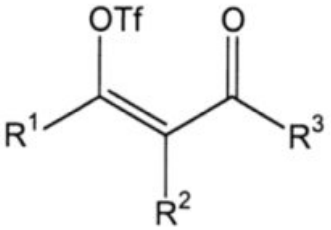


Estructura 17 Estructura 16

Los compuestos de Estructura 17 se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 18 con un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo o CCl_4/PPh_3 en un disolvente tal como DCM, $CHCl_3$, THF, etc. (Lit. por ejemplo R. E. Mewshaw, Tetrahedron Lett. **30** (1989), 3753-3756; F. A. Lakhvich, T. S. Khlebnikova, A. A. Akhrem, Zhurnal Organicheskoi Khimii **25** (1989), 2541-2549; S. A. Popov, A. V. Tkachev, Synthetic Communications (2001), **31**(2), 233-243).



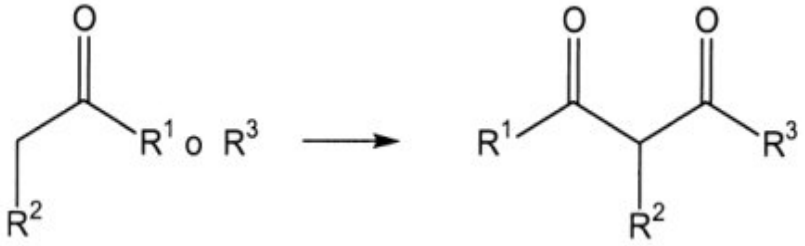
Estructura 18 Estructura 17



Estructura 19

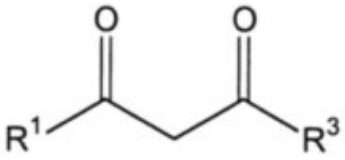
Los compuestos de Estructura 16 también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 18 con por ejemplo anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una base para proporcionar un compuesto de Estructura 19 (Lit. por ejemplo G. T. Crisp, A. G. Meyer, J. Org. Chem. **57** (1992) 6972-6975; R. M. Keenan, y col. J. Med. Chem. **35** (1992) 3858-3872) el cual luego se convierte a un compuesto de Estructura 16 mediante el tratamiento con un éster de ácido mercaptoacético o mercaptoacetonitrilo según se describió precedentemente.

Los compuestos de Estructura 18 se pueden preparar mediante la acilación de un compuesto de Estructura 20 con un agente de acilación apropiado tal como formiato de etilo o metilo, acetato de metilo o etilo, cloroformiato, propionato de metilo o etilo, cloruro de acetilo, etc. en presencia de una base tal como K-terc butilato, NaOMe, NaH, LDA, etc. en un disolvente tal como THF, tolueno, EtOH, etc. a temperaturas entre 0 y 60 ºC. (Lit. por ejemplo Ch. Kashima, S. Shibata, H. Yokoyama, T. Nishio, Journal of Heterocyclic Chemistry **40** (2003), 773-782; I. Yavari, Issa, M. Bayat, Tetrahedron **59** (2003), 2001-2005; J. P. Konopelski, J. Lin, P. J. Wenzel, H. Deng, G. I. Elliott, B. S. Gerstenberger, Organic Letters **4** (2002) 4121-4124; C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, Tetrahedron Letters **43** (2002), 2945-2948; R. Faure, A. Frideling, J.-P. Galy, I. Alkorta, J. Elguero, Heterocycles **57** (2002) 307-316; por medio de imina: M. Hammadi, D. Villemin, Synthetic Communications **26** (1996) 2901-2904).



Estructura 20 Estructura 18

Los compuestos de Estructura 18 también se pueden preparar mediante la alquilación del compuesto de dicarbonilo de Estructura 21 apropiado bajo condiciones conocidas por una persona experta en la técnica.



Estructura 21

Los compuestos de Estructura 20 y 21 o bien se encuentran disponibles en el comercio o bien se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica. Los compuestos de Estructura 17, en

la que R^3 representa hidrógeno también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 20 que contiene el residuo R^1 deseado bajo condiciones de Vilsmeyer con $POCl_3$/DMF en un disolvente tal como DCM (por ejemplo G. Alvernhe, D. Greif, B. Langlois, A. Laurent, I. Le Dréan, M. Pulst, A. Selmi, M. Weissenfels, Bull. Soc. Chim. Fr. **131** (1994) 167-172).

Ejemplos

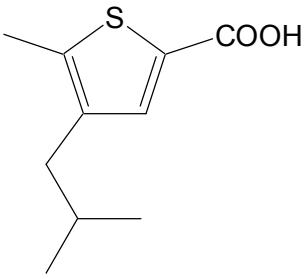
Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan para nada el alcance de la misma.

Todas las temperaturas se establecen en ºC. Los compuestos se caracterizan mediante RMN ^{1}H (300 MHz) o ^{13}C-RMN (75 MHz) (Varian Oxford; los cambios químicos se proporcionan en ppm en relación con el disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a = amplio, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz); mediante CL-EM (Navegador Finnigan con Bomba Binaria de 1100 HP y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrilo en agua, 1 min, con 0,04% ácido trifluoracético, flujo: 4,5 ml/min), el t_R se proporciona en min; mediante TLC (placas de TLC de Merck, Gel de sílice 60 F_{254}); o mediante punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% acetonitrilo en agua conteniendo 0,5% de ácido fórmico) o mediante MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% metanol en agua a 100% metanol).

Abreviaturas (según se utilizan en la presente):

ac.	acuoso
atm	atmósfera
Boc-sarcosina	N-terc butiloxicarbonil-sarcosina
BSA	albúmina sérica bovina
Bu	butilo
CC	cromatografía en columna
CDI	carbonil diimidazol
DBU	1,8-diazabicilo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexil carbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPP	,3-bis-(difenilfosfino)-propano
AE	acetato de etilo
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
Et	etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
AV	condiciones de alto vacío
KOtBu	terc-butóxido de potasio
CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masas
LDA	diisopropil amida de litio
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida a media presión
NaOAc	acetato de sodio
NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
OAc	acetato
Ph	fenilo
prep.	preparativa
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
S1P	esfingosina 1-fosfato
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
Tf	trifluorometilsulfonilo
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
t_R	tiempo de retención proporcionado en minutos

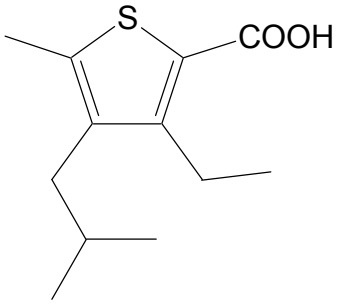
Compuesto intermedio A1



a) Se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (53,7 g, 350 mmol) a DMF (60 ml) que se agitó a 5 ºC. Tras la adición completa, la solución transparente se agitó durante 30 min más a 5 ºC antes de que se añadiera gota a gota 5-metil-2-hexanona (20 g, 175 mmol). La solución de color amarillo se agitó durante 30 min a 0 ºC, luego durante 90 min a ta. La mezcla se calentó (40 ºC) y se formó una suspensión espesa. La mezcla se enfrió hasta 25 ºC y la agitación continuó durante 1 h antes de que se vertiera en una solución acuosa de NaOAc (80 g)/hielo. La mezcla se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para proporcionar 3-cloro-2-isobutil-but-2-enal bruto (35,4 g) como un aceite de color amarillo, CL-EM: t_R = 0,97 min.

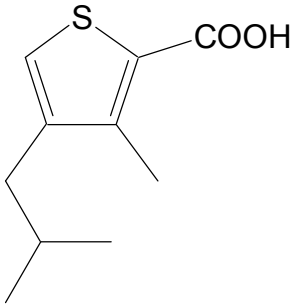
b) Se disolvió sodio (10,7 g, 467 mmol) en etanol (500 ml) y la solución resultante se diluyó con THF (100 ml) antes de que se añadiera lentamente etil éster del ácido mercapto-acético (33,7 g, 280 mmol) disuelto en THF a 5 ºC (70 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de que se añadiera lentamente una solución de 3-cloro-2-isobutil-but-2-enal (30 g, 187 mmol) en THF a 8 ºC (100 ml). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (500 ml) y se lavó con una disolución acuosa diluida de NaOCl, seguido por una disolución acuosa de HCl 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El aceite de color naranja restante se disolvió en etanol (150 ml) y se añadió una disolución acuosa de LiOH 2 N (50 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a 50 ºC, se acidificó con una disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con AE. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El producto bruto se recristalizó a partir de AE/heptano para proporcionar ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (10,5 g) como cristales incoloros; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1+CH_3CN] = 240,16; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,59 (s, 1H), 2,40-2,37 (m, 5H), 1,84 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A2



A -78 ºC, se añadió lentamente terc-butil litio (20 ml, 1,5 M en pentano) a una solución de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (2,0 g, 10,1 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se tornó oscura. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 15 min, luego se añadió una solución de yodoetano (6,18 g, 39,6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 ºC. Se añadió yodoetano adicional (6,18 g, 39,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta ta durante un período de 15 h. La reacción se inactivó añadiendo NaH_2PO_4 ac. 1 M (20 ml) y disolución acuosa HCl 1 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (1x100 ml, 3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de AE en hexano para proporcionar ácido 3-etil-4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (1,29 g) como un sólido amarillo; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1+CH_3CN] = 268,29; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,92 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 (n, J = 7,0 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A3



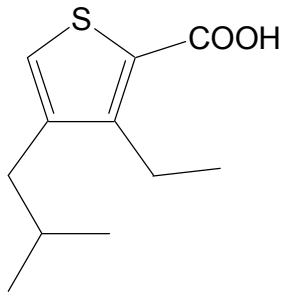
a) A una solución de KOtBu (50 g, 446 mmol) en THF (400 ml) se añadió durante 30 min formiato de etilo (92 g, 1,25 mol). Tuvo lugar una fuerte evolución del gas. La mezcla se enfrió durante la adición en un baño de agua a 10 ºC. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución del gas (15 min). La mezcla se enfrió con hielo a 0 ºC y se añadió lentamente una mezcla de 5-metil-2-hexanona (34,25 g, 300 mmol) y formiato de etilo (41 g, 0,55 mol) durante 30 min. La mezcla se agitó durante 15 h, se diluyó con AE (500 ml) y se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 N (100 ml), solución de NaH_2PO_4 ac. 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó para proporcionar 4-hidroxi-3-isobutil-but-3-en-2-ona bruta (28 g) la cual se utilizó sin purificación adicional; CL-EM: t_R = 0,80 min, [M+1] = 143,39.

b) A una solución de 4-hidroxi-3-isobutil-but-3-en-2-ona (28 g, 197 mmol) en cloroformo (350 ml) se le añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (44,3 g, 349 mmol) en cloroformo (50 ml) durante 5 min. La mezcla marrón oscuro resultante se agitó a ta durante 2 h antes de que ésta se enfriara hasta 0 ºC y se tratara con hielo (100 g) seguido por NaOH ac. 1 N (100 ml). Cuando cesó la bastante violenta evolución del gas las fases se separaron (la fase ac. aún acídica se descartó). La fase orgánica se lavó con NaOH ac. 1 N (3 x 75 ml) y NaH_2PO_4 ac. 1 N (75 ml), se secó ($MgSO_4$), y se filtró y evaporó para proporcionar 4-cloro-3-isobutil-but-3-en-2-ona bruta (31,6 g) como un aceite marrón oscuro; CL-EM: t_R = 0,97 min.

c) Se añadió KOtBu (44,2 g, 394 mmol) a modo de porción a etanol (200 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 20 ºC para disolver la totalidad de KOtBu. Se añadió etil éster de ácido mercapto-acético (47,3 g, 394 mmol) y la temperatura se mantuvo a 20 ºC. Esta solución se añadió lentamente a 20 ºC a una solución de la 4-cloro-3-isobutil-but-3-en-2-ona bruta (31,6 g, 197 mmol) en THF (350 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h antes de que se añadiera etilato de sodio (13,4 g, 197 mmol) y la agitación se continuó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta, y los disolventes se evaporaron sobre un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con dietil éter (500 ml), se lavó con una disolución acuosa de NaH_2PO_4 1 M (200 ml), una disolución acuosa de NaOH 1 N (2x100 ml), una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (35 ml) conteniendo 10% de una disolución acuosa de NaOCl (15 ml) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó. El residuo resultante (36,3 g) se disolvió en EtOH (250 ml), se añadió una disolución acuosa de LiOH 2 N (100 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 48 h antes de que se extrajera con dietil éter (1x400 ml, 2x150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron

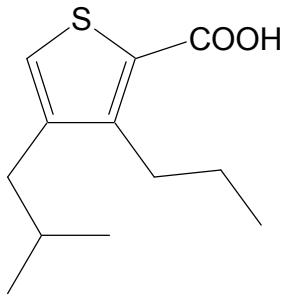
con una disolución acuosa de NaOH 1 N (3x100 ml). Los extractos acuosos se acidificaron cuidadosamente con una disolución acuosa de HCl al 25% y a continuación se extrajeron con DCM (3x150 ml). Los extractos combinados de DCM se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cristalización a partir de acetonitrilo (150 ml) a 4 ºC para proporcionar ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (16,0 g) como un polvo cristalino de color beige-marrón; CL-EM: t_R = 0,95 min; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,21 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,83 (n, J = 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A4



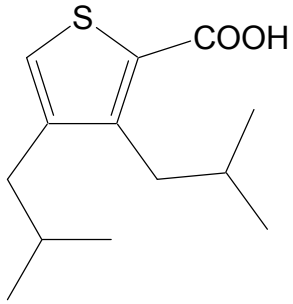
A una solución de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (991 mg, 5,0 mmol) en THF (30 ml), se añadió lentamente terc-BuLi (7,3 ml, 11 mmol, 1,5 M en pentano) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h, a continuación se añadió yodometano (1,6 ml, 25,7 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta ta durante un período de 15 h antes de que la reacción se inactivara con una disolución acuosa de HCl 1 N (50 ml) y se extrajera con DCM (1x100 ml, 2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de AE en hexano para proporcionar ácido 3-etil-4-isobutil-tiofen-2-carboxílico (325 mg) como un sólido de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,98 min, RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,22 (s, 1H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,86 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A5



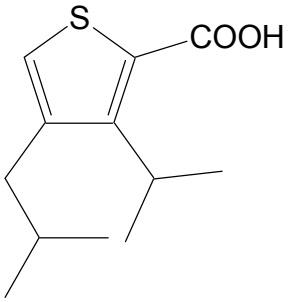
Se preparó ácido 4-Isobutil-3-propil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Compuesto intermedio A4; CL-EM: t_R = 1,02 min, RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,20 (s, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A6



Se preparó ácido 3,4-Diisobutil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Compuesto intermedio A4; CL-EM: t_R = 1,04 min, RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,24 (s, 1H), 2,86 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Compuesto intermedio A7



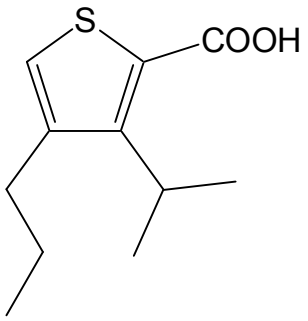
a) A una suspensión de virutas de Mg (3,89 g, 160 mmol) en dietil éter seco (150 ml), se añadió lentamente una solución de bromuro de isoamilo (24,59 g, 163 mmol) en dietil éter (20 ml). Tan pronto como comenzó la reacción, la mezcla se enfrió si era necesario con un baño de agua. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó durante 30 min, y a continuación se añadió lentamente a una mezcla enfriada (0 ºC) de isobutironitrilo (34,65 g, 501 mmol) y CuBr (1,15 g, 8,0 mmol) en dietil éter (50 ml) y THF (50 ml). Tras completarse la adición (30 min), la mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de que se añadieran una disolución acuosa de NaH_2PO_4 1 N (50 ml) y una disolución acuosa de HCl 1 N (100 ml). Se continuó la agitación a ta durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter adicional (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa de HCl 1 N (2 x 50 ml), una disolución saturada acuosa de NH_4Cl /disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ 1:1 (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron para proporcionar 2,6-dimetil-heptan-3-ona bruta (20,1 g) como un aceite.

b) A una solución de KOtBu (15,6 g, 139 mmol) en THF (200 ml) se añadió formiato de etilo (27,4 g, 370 mmol). Durante la adición, la mezcla se enfrió en un baño de agua hasta 10 ºC. Tuvo lugar una fuerte evolución del gas. La mezcla se agitó hasta que cesó la evolución del gas (5 min) y a continuación se enfrió hasta -5 ºC. A esta mezcla se le añadió lentamente una solución de 2,6-dimetil-heptan-3-ona (20 g, 141 mmol) y formiato de etilo (13,7 g, 185 mmol) en THF (20 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se dejó calentar lentamente hasta ta. La reacción se diluyó con dietil éter (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa HCl 1 N (2 x 100 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para proporcionar 1-hidroxi-2-isobutil-4-metil-pent-1-en-3-ona (7,35 g) como una resina de color marrón; CL-EM: t_R = 0,91 min, [M+1] = 171,21.

c) Durante un período de 20 min, se añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (6,5 ml, 9,6 g, 75,6 mmol) en cloroformo (10 ml) a una solución de 1-hidroxi-2-isobutil-4-metil-pent-1-en-3-ona (7,35 g, 43,2 mmol) en cloroformo (100 ml) enfriada hasta -10 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min más, se inactivó con hielo (100 g) y una disolución acuosa de NaOH 1 N (100 ml). Cuando cesó el desprendimiento de gases, bastante violento, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaOH 1 N (3 x 75 ml) y una disolución acuosa de NaH_2PO_4 1 N (75 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó para proporcionar 1-cloro-2-isobutil-4-metil-pent-1-en-3-ona bruta (14,2 g) como un aceite marrón.

d) Se añadió lentamente etil éster de ácido mercapto-acético (9,86 g, 82,1 mmol) a una solución de KOtBu (9,50 g, 84,7 mmol) en etanol (50 ml) enfriada hasta 10-15 ºC. La mezcla se diluyó con THF (100 ml) antes de que se añadiera una solución de la 1-cloro-2-isobutil-4-metil-pent-1-en-3-ona bruta (corresponde a 8,1 g, 43 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 15 h, a continuación a reflujo durante 20 h más y a 35 ºC durante 48 h. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 1 N (3 x 100 ml), una disolución acuosa de $KHSO_4$ 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo resultante se disolvió en etanol (30 ml), se añadió una disolución acuosa de LiOH 2 N (30 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla se extrajo con dietil éter, luego la fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 25% y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron. El aceite marrón se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y se dejó cristalizar a 4 ºC. El material cristalino se recogió, se lavó con acetonitrilo y se secó para proporcionar ácido 4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-carboxílico puro (98 mg) como cristales de color amarillo pálido; RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,16 (s, 1H), 3,68 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

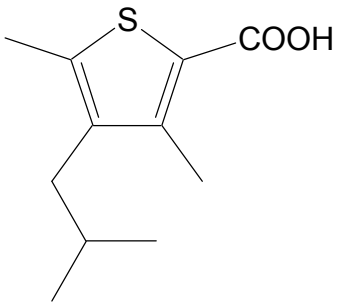
Compuesto intermedio A8



a) Se preparó 1-Cloro-4-metil-2-propil-pent-1-en-3-ona partiendo de 2-metil-heptan-3-ona en analogía con la preparación del Compuesto intermedio A7.

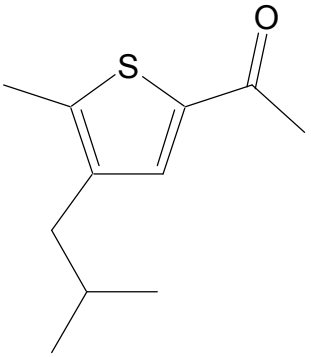
b) Se hizo reaccionar 1-Cloro-4-metil-2-propil-pent-1-en-3-ona (29,7 g, 170 mmol) con etil éster de ácido mercaptoacético (40,9 g, 340 mmol) en analogía con el procedimiento proporcionado para el Compuesto intermedio A7 para producir ácido 3-isopropil-4-propil-tiofen-2-carboxílico (11,0 g) como cristales incoloros; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,21 (s, 1H), 3,83 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio A9



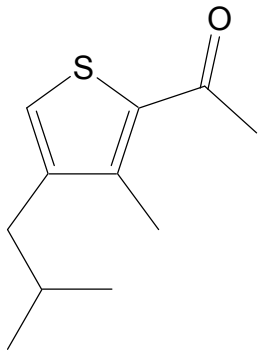
Se preparó ácido 4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico a partir de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Compuesto intermedio A2; CL-EM: t_R = 0,97 min, [M+1+CH_3CN] = 254,26; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio B1



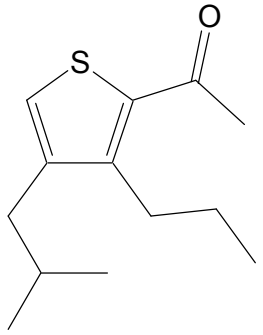
Se obtuvo 1-(4-Isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-etanona mediante el tratamiento de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico con metil litio en analogía con el procedimiento descrito para el Compuesto intermedio B2; CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1] = 197,01.

Compuesto intermedio B2



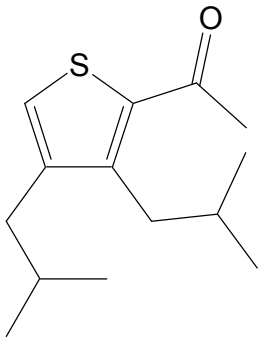
A una solución de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (2,44 g, 12,3 mmol) en dietil éter (50 ml), se le añadió lentamente una solución de metil litio (23,1 ml, solución 1,6 M en dietil éter) a 20-23 ºC. La suspensión resultante de agitó a ta durante 30 min antes de que se añadiera otra porción de metil litio (2,3 ml). La agitación se continuó durante 30 min más antes de que la mezcla se vertiera en una disolución acuosa de NH_4Cl 1 N (400 ml) agitado enérgicamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dejar 1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-etanona (2,34 g) como un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 197,20; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (n, J = 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Compuesto intermedio B3



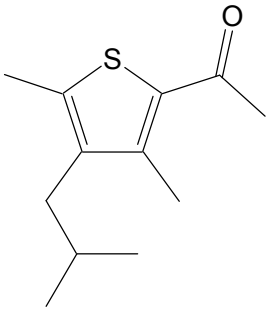
Se obtuvo 1-(4-Isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-etanona mediante el tratamiento del ácido 4-isobutil-3-propil-tiofen-2-carboxílico con metil litio en analogía con el procedimiento descrito para el Compuesto intermedio B2; CL-EM: t_R = 1,11 min, [M+1] = 225,30; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,86 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Compuesto intermedio B4



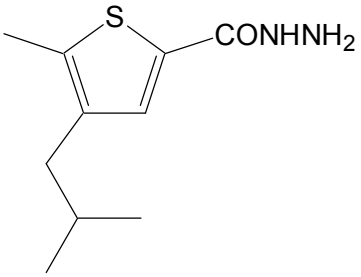
Se obtuvo 1-(3,4-Diisobutil-tiofen-2-il)-etanona mediante el tratamiento del ácido 3,4-diisobutil-tiofen-2-carboxílico con metil litio en analogía con el procedimiento descrito para el Compuesto intermedio B2; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 239,22; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 2,84 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Compuesto intermedio B5



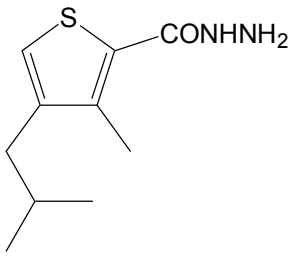
Se obtuvo 1-(4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-etanona mediante el tratamiento de ácido 4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico con metil litio en analogía con el procedimiento descrito para el Compuesto intermedio B2; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 211,22; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,77 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H).

Compuesto intermedio C1



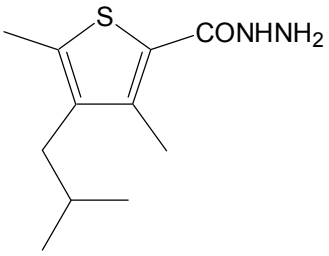
Se disolvió el Compuesto intermedio A1 (10,0 g, 50,4 mmol) en $CHCl_3$ (100 ml) y se añadió cloruro de tionilo (15 ml) a ta. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó para proporcionar el cloruro de ácido bruto (11,2 g). Una parte de este material (6,5 g, 30 mmol) se disolvió en DCM (200 ml) y luego se añadió a una solución fría (0 ºC) de hidrazina (90 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó y se calentó hasta ta durante un período de 15 h antes de que se diluyera con dietil éter (150 ml) y se lavara con una disolución acuosa de HCl 1 M (75 ml, a continuación 5 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con éter (50 ml), se basificaron con una disolución acuosa de KOH al 33% y se extrajeron con DCM (5 x 50 ml). Los extractos de DCM orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron para proporcionar hidrazida del ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (6,24 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,75 min, [M+1] = 213,12; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,76 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,26-2,34 (m, 5 H), 4,34 (s, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H).

Compuesto intermedio C2



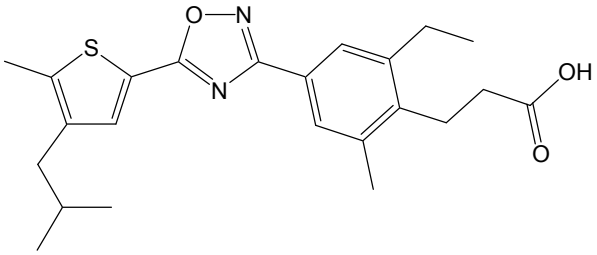
Se preparó hidrazida del ácido 4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Compuesto intermedio C1 a partir del Compuesto intermedio A3; CL-EM: t_R = 0,75 min, [M+1] = 213,20; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,81 (hept, J = 6,4 Hz, 1 H), 2,38 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 4,04 (d, J = 2,3 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,03 (s a, 1 H).

Compuesto intermedio C3



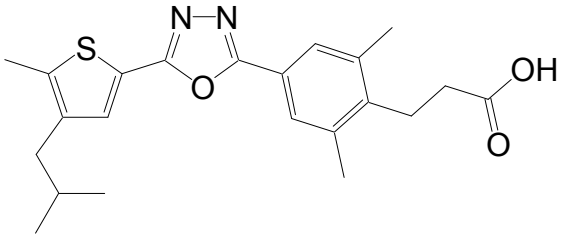
Se preparó hidrazida de ácido 4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Compuesto intermedio C1 a partir del Compuesto intermedio A9; CL-EM: t_R = 0,78 min, [M+1] = 227,03.

Compuesto intermedio D1



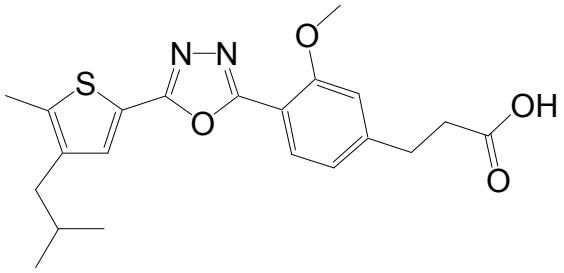
A una solución de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (126 mg, 637 µmol) en DCM (5 ml), se le añadió DIPEA (249 mg, 1,93 mmol) seguido por TBTU (202 mg, 628 µµmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min antes de que se añadiera ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (159 mg, 637 µµmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h antes de que se diluyera con DCM, se lavó con disolución acuosa de HCl 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 18 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 5% de metanol para proporcionar ácido 3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico (41 mg) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 1,17 min, $[M+1]^+$ = 413,30; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,84-1,96 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,46-2,60 (m, 4 H), 2,75 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,02-3,12 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,79 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H).

Compuesto intermedio D2



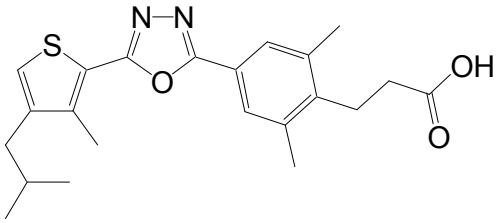
A una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (763 mg, 3,59 mmol) en DCM (18 ml), se añadió DIPEA (542 mg, 4,20 mmol) seguida por TBTU (1,27 g, 3,95 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadiera el Compuesto intermedio C1 (1,0 g, 3,59 mmol). La agitación se continuó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con dietil éter, se lavó con solución de NaOH ac. 1 N, a continuación con una disolución acuosa de HCl 1 N seguido por salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El disolvente se evaporó para proporcionar ácido 3-{4-[N'-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico (1,66 g) como una espuma incolora; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1] = 473,48. A una solución de este material en THF (15 ml) se le añadió reactivo de Burgess (1,26 g, 5,27 mmol). La mezcla se calentó hasta 110 ºC durante 3 min en un horno microondas. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con dietil éter y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 1 N. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar metil éster de ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico (1,26 g) como un aceite amarillo que se solidificó lentamente; CL-EM: t_R = 1,24 min, [M+1] = 455,21. Una suspensión de este éster en ácido fórmico (20 ml) se agitó a ta durante 3 h. El ácido fórmico se evaporó y el residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 5% de metanol para proporcionar ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico como un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 399,16.

Compuesto intermedio D3



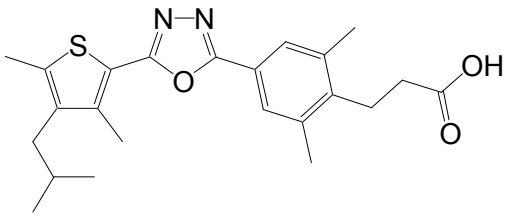
Se preparó ácido 3-{4-[5-(4-Isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-propiónico en analogía con el Compuesto intermedio D2 partiendo del Compuesto intermedio C1 y ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-2-metoxi-benzoico; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1] = 415,37.

Compuesto intermedio D4



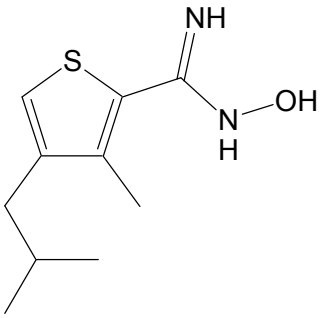
Se preparó ácido 3-{4-[5-(4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico en analogía con el Compuesto intermedio D2 partiendo del Compuesto intermedio C2 y ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-2-metoxi-benzoico; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 399,41.

Compuesto intermedio D5



Se preparó ácido 3-{4-[5-(4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico en analogía con el Compuesto intermedio D2 partiendo del Compuesto intermedio C3 y ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-2-metoxi-benzoico; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1] = 413,39.

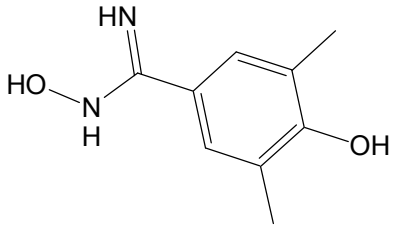
Compuesto intermedio E1



a) Se obtuvo 4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-carbonitrilo haciendo reaccionar 4-cloro-3-isobutil-but-3-en-2-ona con S-cianometil éster de ácido tioacético en presencia de NaOEt según se describió en la etapa c) para el Compuesto intermedio A3. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 6:1; CL-EM: t_R = 1,03 min; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 12 H), 1,78-1,90 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,40 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H).

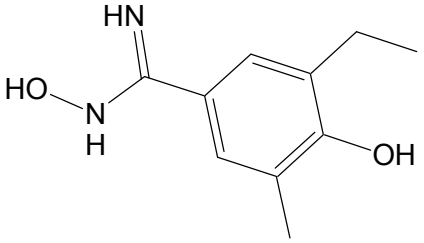
b) A una solución de 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carbonitrilo (2,10 g, 11,7 mmol) en metanol (50 ml), se le añadió $NaHCO_3$ (1,38 g, 16,4 mmol) seguido por clorhidrato de hidroxilamina (977 mg, 14,1 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 20 h antes de que se filtrara. El disolvente del filtrado se evaporó y el residuo restante se secó con AV para proporcionar N-hidroxi-4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxamidina (3,0 g) como un sólido amarillo; CL-EM: t_R = 0,67 min.

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



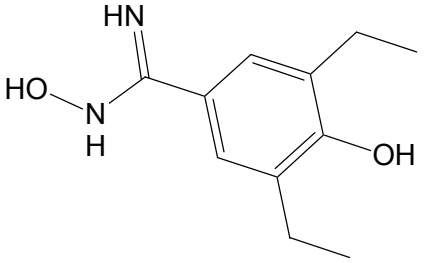
El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo disponible en el comercio de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía (por ejemplo E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis **2003**, 899-905); RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

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



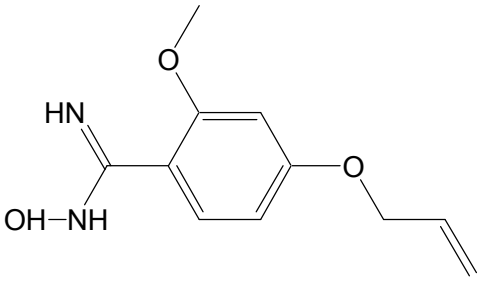
El compuesto del título se preparó a partir de 2-etil-6-metil-fenol disponible en el comercio siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. **41** (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis **2003**, 899-905); CL-EM: t_R = 0,55 min; RMN ^1H (D_6-DMSO): δ 9,25 (s a, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

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



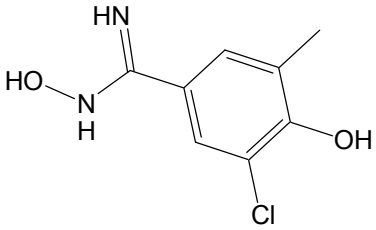
El compuesto del título se preparó a partir de 2,6-dietilanilina disponible en el comercio siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, J. Org. Chem. **22** (1957) 639-642; y la bibliografía citada para 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina).

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



El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído disponible en el comercio siguiendo los procedimientos de la bibliografía (referencias citadas para 3-Etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina); CL-EM: t_R = 0,64 min, $[M+1]^+$ = 223,24; RMN ^1H (D_6-DMSO): δ 9,33 (s a, 1H), 7,30 (d, J =8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

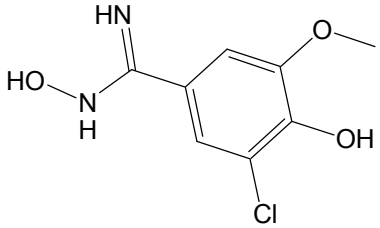
3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina



a) A una solución de 2-cloro-6-metil-fenol (10,0 g, 70 mmol) en ácido trifluoracético (30 ml), se le añadió a modo de porción hexametilen tetraamina (9,81 g, 70 mmol). La mezcla se calentó hasta 70 ºC y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo, luego se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 para proporcionar 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (2,79 g) como un sólido de color beige, CL-EM: t_R = 0,82 min.

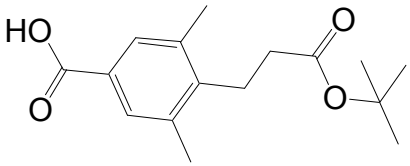
b) Se preparó 3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina a partir del aldehído precedente siguiendo los procedimientos de la bibliografía (A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis **2003**, 899-905), CL-EM: t_R = 0,48 min, [M+1] = 201,17; RMN ^1H (CD_3OD): δ 2,21 (s, 3 H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina



Se preparó 3-Cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina a partir de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi benzaldehído siguiendo los procedimientos de la bibliografía (A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis **2003**, 899-905), CL-EM: t_R = 0,48 min, [M+1] = 217,21; RMN ^1H (CD_3OD): δ 3,90 (s, 3 H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

Ácido 4-(2-terc-Butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico



a) A una solución enfriada con hielo de metil éster de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoico (7,52 g, 41,7 mmol) en DCM (250 ml) y piridina (10 ml), se le añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (13,0 g, 45,9 mmol) durante un período de 20 min. Tras completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 h adicional a ta. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% seguido por salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 9:1 para proporcionar metil éster del ácido 3,5-dimetil-4-trifluormetansulfoniloxi-benzoico (11,8 g) como agujas finas incoloras; CL-EM: t_R = 1,08 min.

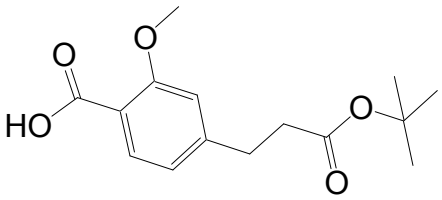
b) A una solución agitada del triflato precedente (11,8 g, 37,8 mmol) en DMF seco (155 ml) se le añadieron en forma secuencial trietilamina (7,6 g, 75,6 mmol), acrilato de terc-butilo (48,4 g, 378 mmol), DPPP (779 mg, 1,89 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (424 mg, 1,89 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 115 ºC durante 18 h antes de que se añadiera otra porción de DPPP (160 mg, 0,39 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 0,36 mmol). La agitación se continuó durante 4 h a 115 ºC antes de que la mezcla se enfriara hasta ta, se diluyera con dietil éter (350 ml) y se lavara

con una disolución acuosa de HCl 1 N, seguido por solución de una disolución saturada acuosa $NaHCO_3$. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 para proporcionar metil éster de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,21 g) como un sólido incoloro; CL-EM: t_R = 1,09 min.

c) A una solución de metil éster de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3,5-dimetil-benzoico (11,2 g, 38,6 mmol) en etanol (50 ml) y THF (50 ml), se le añadió Pd/C (1,0 g, 10% Pd). La mezcla se agitó durante 16 h a ta bajo 250000 (2,5 bar) de H_2. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se secó bajo AV para proporcionar metil éster de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g) como un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 1,08 min.

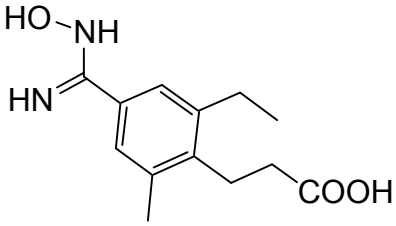
d) A una solución de metil éster del ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (10,8 g, 37,0 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió una solución de una disolución acuosa de LiOH 2 M (50 ml) a 0 ºC. La mezcla turbia se agitó a 0 ºC durante 30 min, luego a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo tres veces con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo sólido se suspendió en dietil éter/heptano, se agitó a ta, y se filtró. El procedimiento de suspensión en dietil éter/heptano se repitió. El material sólido se recogió y se secó con AV para proporcionar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico (5,09 g) como un polvo de color blanco cristalino; CL-EM: t_R = 0,95 min, $[M+1]^+$ = 279,14; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 2,94-3,03 (m, 2 H), 7,75 (s, 2 H).

Ácido 4-(2-terc-Butoxicarbonil-etil)-2-metoxi-benzoico



El compuesto del título se preparó en analogía con ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3,5-dimetil-benzoico partiendo de metil éster de ácido 4-hidroxi-2-metoxi-benzoico; CL-EM: t_R = 0,94 min, $[M+1]^+$ = 281,23; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,34 (s, 9 H), 2,40-2,47 (m, 2 H), 2,76-2,85 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 7,21-7,28 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 2 H).

Ácido 3-[2-Etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico



a) A una solución enfriada con hielo de 5-etil-4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (10,0 g, 60,9 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (15 ml), se le añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (18,9 g, 67 mmol) durante un período de 20 min. Tras completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 2 h más a ta. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml), se lavó tres veces con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 9:1 para proporcionar 2-etil-4-formil-6-metil-fenil éster de ácido trifluorometanosulfónico (10,75 g) como un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,07 min; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 9,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,85 (c, J = 10,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t, J = 10,2 Hz, 3H).

b) A una solución agitada del triflato precedente (10,7 g, 36,1 mmol) en DMF seca (75 ml) se le añadieron en forma secuencial trietilamina (7,3 g, 72,2 mmol), acrilato de metilo (31,1 g, 361 mmol), DPPP (819 mg, 1,99 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (405 mg, 1,81 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 115 ºC durante 5 h, se enfrió hasta ta, se diluyó con dietil éter (350 ml) y se lavó dos veces con una disolución acuosa de HCl 1 N y una vez con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 19:1 para proporcionar metil éster de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (5,93 g) como un líquido incoloro; CL-EM: t_R = 0,99 min.

c) Una suspensión de metil éster del ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (5,93 g, 25,53 mmol) en metanol (140 ml) y NaOH ac. 2 N (45 ml) se agitó a ta durante 1 h. El metanol se evaporó y la solución acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con disolución acuosa de HCl al 37%. El precipitado que se

formó se recogió, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó adicionalmente mediante recristalización a partir de AE (100 ml) para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (4,2 g) como cristales de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,87 min.

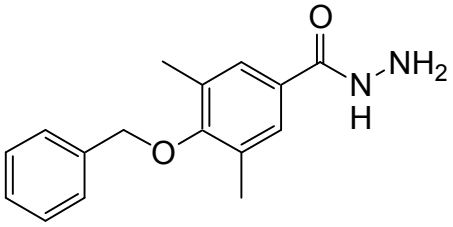
d) A una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (2,75 g, 12,6 mmol) y DIPEA (1,8 g, 13,8 mmol) en etanol (80 ml), se añadió Pd/C (275 mg, 10% Pd, humedecido con 50% de agua). La mezcla se agitó durante 16 h a ta bajo 101325,3 Pa (1 atm) de H_2. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en AE, se lavó con disolución acuosa de HCl 2 N, seguido por una disolución acuosa de HCl 1 N y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-hidroximetil-6-metil-fenil)-propiónico (2,8 g) como un sólido de color blanco; CL-EM: t_R = 0,76 min.

e) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-hidroximetil-6-metil-fenil)-propiónico (2,8 g, 12,6 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató con MnO_2 (3,9 g, 45,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico (1,76 g) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 0,86 min.

f) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico (1,67 g, 7,58 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (780 mg, 11,36 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona se calentó hasta 80 ºC durante 30 min en el microondas (300 W, enfriamiento activo durante la irradiación). La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó para proporcionar ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (1,55 g) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 0,89 min, RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 12,25 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 5H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

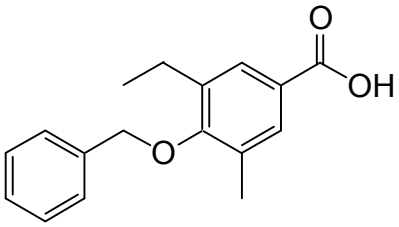
g) Se disolvió cuidadosamente terc butóxido de potasio (2,71 g, 24,1 mmol) en metanol (25 ml). A esta solución se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,44 g, 20,7 mmol) seguido por ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (1,50 g, 6,90 mmol) disuelto en metanol (7,5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 8 h y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con AE. El pH de la fase acuosa se reguló hasta pH 5 añadiendo disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo tres veces con AE. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, evaporaron y secaron para proporcionar ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (1,4 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,60 min, $[M+1]^+$ = 251,17.

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



Se disolvió ácido 4-Benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (5,37 g, 20,9 mmol) en $CHCl_3$ (75 ml) y se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a ta. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó para proporcionar el cloruro de ácido bruto (5,62 g). Una parte de este material (2,75 g, 10 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78 ºC antes de que se tratara con hidrazina (25 ml, solución 1 M en THF). La mezcla se calentó hasta ta durante un período de 15 h. La mezcla se diluyó con éter (150 ml) y se lavó con disolución acuosa de HCl 1 M (75 ml, luego 5 x 50 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con éter (50 ml), se basificaron con una disolución acuosa de KOH al 33% y se extrajeron con DCM (5 x 50 ml). Los extractos de DCM se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron para proporcionar hidrazida de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (1,29 g) como un sólido de color blanco, CL-EM: t_R = 0,78 min, $[M+1]^+$ = 271,19; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,30 (s, 6 H), 3,86 (s a, 2H), 4,82 (s, 2 H), 7,33-7,49 (m, 7 H), 7,56 (s a, 1 H).

Ácido 4-Benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico

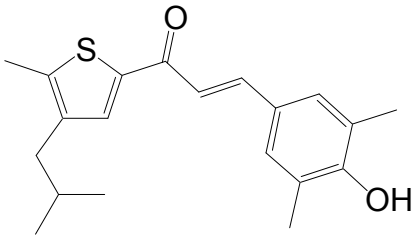


a) Se preparó 3-Etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído a partir de 2-etil-6-metil-fenol disponible en el comercio siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. **41** (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis **2003**, 899-905); RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s a, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

b) A una suspensión de K_2CO_3 (21 g, 152 mmol) en acetona (200 ml), se le añadió 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (5,0 g, 30,5 mmol) seguido por bromuro de bencilo (7,87 g, 45,7 mmol). La suspensión se mantuvo a reflujo durante 16 h antes de que se filtrara. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 para proporcionar 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (5,04 g) como un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 1,09 min, $[M+1]^+$ = 255,25.

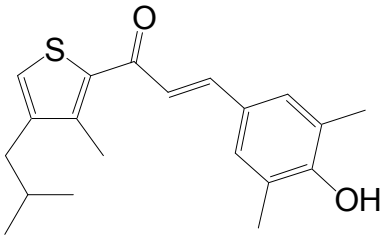
c) A una solución de 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzaldehído (5,0 g, 19,7 mmol) en acetona (200 ml), se le añadió $KMnO_4$ (4,66 g, 29,5 mmol). La solución de color violeta oscuro se tornó levemente tibia y marrón oscuro. La mezcla se agitó a ta durante 90 min antes de que el disolvente se evaporara. El residuo se trató con 10% solución de ácido cítrico ac. (200 ml) y salmuera (200 ml) y se extrajo cuatro veces con DCM (4x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 1:1 para proporcionar ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico (3,70 g) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,98 min, $[M+1+CH_3CN]^+$ = 311,97.

Ejemplo 1



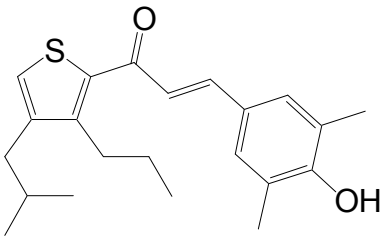
A una solución de 1-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-etanona (1,52 g, 7,74 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (1,75 g, 11,6 mmol) en etanol (40 ml), se le añadió HCl 5 N en isopropanol (10 ml). La mezcla de reacción se tornó rojo oscuro a negro amarronado y se formó un precipitado. La mezcla se agitó a ta durante 4 h antes de que se diluyera con dietil éter y se lavó con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$:1 N, disolución acuosa de NaOH 1:1 (3x50 ml). El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice de fase inversa para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-propenona (482 mg) como un sólido casi negro; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 329,10.

Ejemplo 2



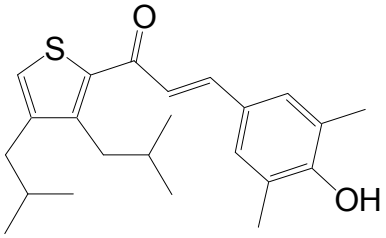
Se obtuvo 3-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propenona como un polvo de color amarillo en analogía con el Ejemplo 1 partiendo de 1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-etanona; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1] = 329,20; ^{1}H RMN (D_6-DMSO): δ 7,52 (s, 1H), 7,51 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,20 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,07 (s a, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,82 (hept, J = 7,0 1H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 3



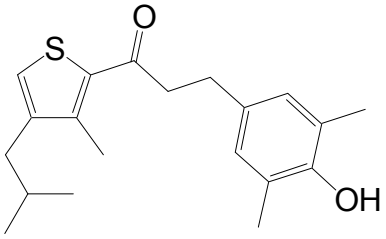
Se obtuvo 3-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propenona como un polvo de color amarillo en analogía con el Ejemplo 1 partiendo de 1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-etanona; CL-EM: t_R = 1,16 min, [M+1] = 357,27.

Ejemplo 4



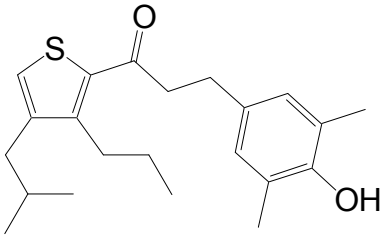
Se obtuvo 1-(3,4-Diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona como un sólido de color amarillo en analogía con el Ejemplo 1 partiendo de 1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-etanona; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1] = 371,29.

Ejemplo 5



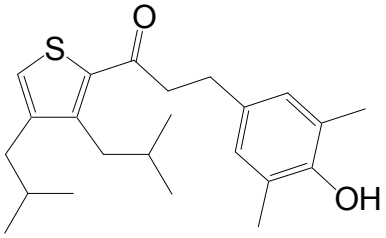
Se obtuvo 3-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona como un aceite anaranjado luego de la hidrogenación de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propenona en analogía con el Ejemplo 7; CL-EM: t_R = 1,11 min, [M+1] = 331,3.

Ejemplo 6



Se preparó 3-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona a partir de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propenona en analogía con el Ejemplo 7; CL-EM: t_R = 1,16 min, [M+1] = 359,39.

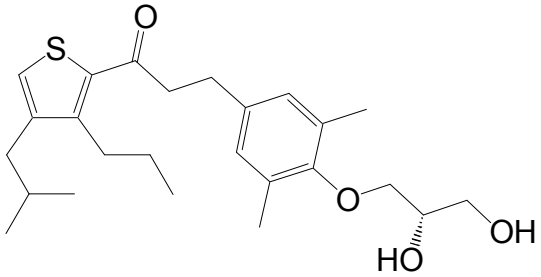
Ejemplo 7



A una solución de 1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (699 mg, 1,88 mmol) en metanol (15 ml) y THF (15 ml), se le añadió Pd/C (150 mg, 10% Pd). La suspensión se agitó a ta bajo 300000 Pa (3 bar) de H_2. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano/AE 5:1 a 3:1 para proporcionar 1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (178 mg) como un aceite de color marrón; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1] = 373,35; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,77 (s a, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 4H), 2,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H),

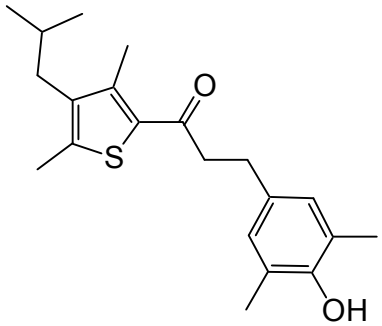
1,96-1,80 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 8



A una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (108 mg, 0,301 mmol) en isopropanol (5 ml), se añadió una disolución acuosa de NaOH 3 N (3 ml) seguido por (S)-3-cloro-1,2-propanodiol (167 mg, 1,51 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante 4 h. después de 4, 5, 6, 7 y 8 h se añadió una porción adicional de (S)-3-cloro-1,2-propanodiol (5x97 mg, 0,878 mmol). Tras la última adición, la agitación se continuó a 60 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (18 mg) como una resina casi incolora; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1] = 433,40; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,08 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 4H), 2,60 (s a, 2H), 2,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,24 8s, 6H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,00 8t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 9



a) Una mezcla de acetilacetona (2,5 g, 25 mmol), K_2CO_3 (3,45 g, 25 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (2,5 ml, 25 mmol) en acetona (80 ml) se agitó a 50 ºC durante 3 días. La mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con poca acetona y el filtrado se evaporó para proporcionar 2,48 g de 3-(2-metil-alil)-pentano-2,4-diona como un aceite oscuro que se utilizó sin purificación adicional en etapas subsiguientes; CL-EM: t_R = 0,87 min, $[M+1]^+$ = 155,26.

b) Una solución de 3-(2-metil-alil)-pentano-2,4-diona (2,48 g, 16 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a -78 ºC y se añadió lentamente DIPEA (17 ml, 98 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78 ºC, luego se añadió lentamente una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (3,18 ml, 19,3 mmol) en DCM (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -65 ºC. La solución de color rojo-marrón se agitó durante 0,5 h a -78 ºC y luego se inactivó con hielo (50 g) y dietil éter (200 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de $KHSO_4$ 1 M y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante MPLC en fase inversa (gradiente de H_2O-MeOH) para proporcionar 1,16 g de 2-acetil-1,4-dimetil-penta-1,4-dienil éster de ácido trifluorometanosulfónico; CL-EM: t_R = 1,03 min, $[M+1]^+$ = 287,01.

c) Se lavó hidruro de sodio (60% en éter de petróleo, 404 mg, 10 mmol) con pentano seco (3 x 10 ml), luego se añadió THF seco (30 ml) y la suspensión se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente una solución de etil éster de ácido mercaptoacético (0,445 ml, 4 mmol) en THF (4 ml). Tras agitar durante 0,5 h a 0 ºC se añadió lentamente una solución de 2-acetil-1,4-dimetil-penta-1,4-dienil éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,16 g, 4 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0,5 h, a continuación se calentó lentamente hasta ta durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O (75 ml) y DCM (100 ml), la fase acuosa se basificó con disolución acuosa de NaOH 1 M (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante MPLC en fase inversa (gradiente H_2O-MeOH) para proporcionar 450 mg de etil éster del ácido 3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-carboxílico; CL-EM: t_R = 1,10 min, $[M+1]^+$ = 239,05.

d) A una solución de etil éster del ácido 3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-carboxílico (978 mg, 4,1 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una disolución acuosa de LiOH 3 M (10 ml) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 h. La

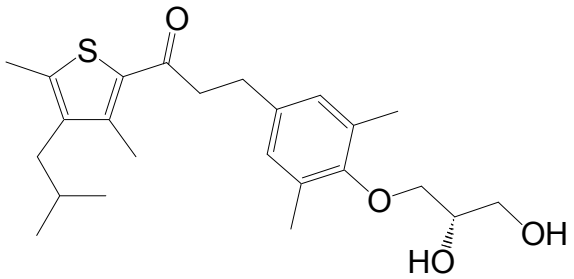
mezcla se repartió entre DCM (100 ml) y disolución acuosa de HCl 1 M (75 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron para proporcionar 653 mg de ácido 3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-carboxílico como un polvo de color amarillo claro; CL-EM: t_R = 0,94 min, $[M+1+CH_3CN]^+$ = 252,04; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 11,50 (s a, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

e) A una solución de ácido 3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-carboxílico (475 mg, 2,26 mmol) en dietil éter (15 ml), se añadió una solución de metil litio (3,0 ml, 1,6 M en dietil éter) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h antes de que se añadiera otra porción de metil litio (0,45 ml). La agitación se continuó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa de NaH_2PO_4 1 N. La mezcla se diluyó con dietil éter, se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar 1-[3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-il]-etanona (395 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 209,14.

f) Una solución de 1-[3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-il]-etanona (395 mg, 1,9 mmol) y 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (427 mg, 2,84 mmol) en etanol (10 ml) y HCl 5 N en isopropanol (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. La solución de color oscuro se diluyó con dietil éter (100 ml) y se lavó con una mezcla de disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y disolución acuosa de NaOH 1 M (1:1, 3 x 35 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante MPLC en fase inversa (H_2O-MeOH) para proporcionar 1-[3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-il]-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (661 mg) como un sólido de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1] = 341,15.

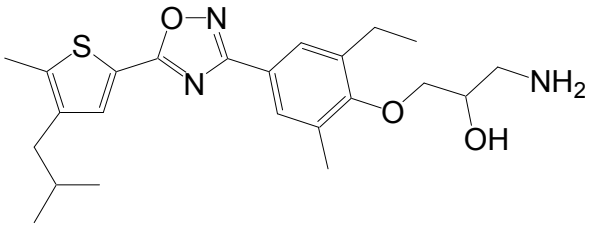
g) Una solución de 1-[3,5-dimetil-4-(2-metil-alil)-tiofen-2-il]-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (38,5 mg, 0,11 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C (10 mg, 10% Pd) y la suspensión resultante se agitó a ta durante 2 h bajo 100000 Pa (1 bar) de H_2. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se purificó mediante TLC (SiO_2, AE-heptano) para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (18 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,14 min, $[M+1]^+$ = 345,12; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,78 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 10



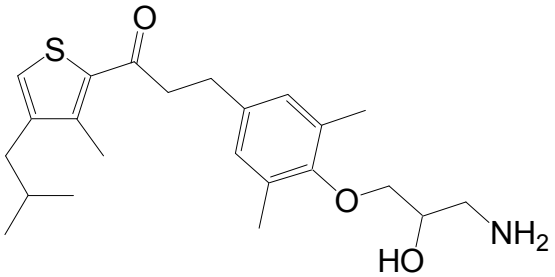
Se preparó 3-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona a partir de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 8; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 419,22.

Ejemplo 11



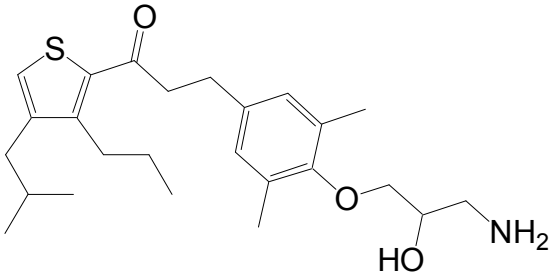
Se preparó rac-1-Amino-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol a partir de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico y 3-etil-4-hidroxi-5-metil benzaldehído en analogía con el Ejemplo 22; CL-EM: t_R = 0,91 min, [M+1] = 430,30.

Ejemplo 12



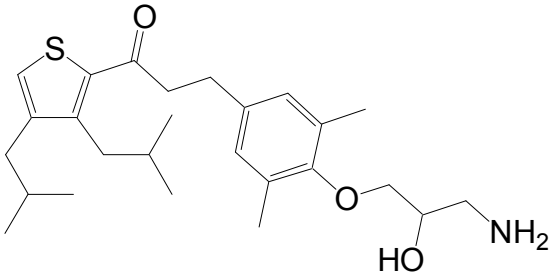
A una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (317 mg, 0,96 mmol) en isopropanol (10 ml), se añadió disolución acuosa de NaOH 3 N (2,5 ml) seguido por epiclorohidrina (284 mg, 3,07 mmol). La mezcla de color rojo oscuro se agitó a ta durante 16 h antes de que se diluyera con disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron para proporcionar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona bruta (339 mg) como un aceite de color amarillo. El material se disolvió en NH_3 7 N en metanol (7,5 ml) y la solución resultante se agitó en una autoclave a 65 ºC durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó bajo AV para dejar rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (353 mg) como un aceite anaranjado; CL-EM: t_R = 0,88 min, [M+1] = 404,20; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 3,98-3,90 (m 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,83 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 13



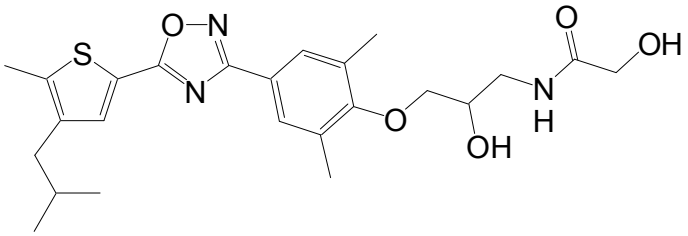
Se preparó rac-3-[4-(3-Amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona a partir de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 12; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1] = 432,39.

Ejemplo 14



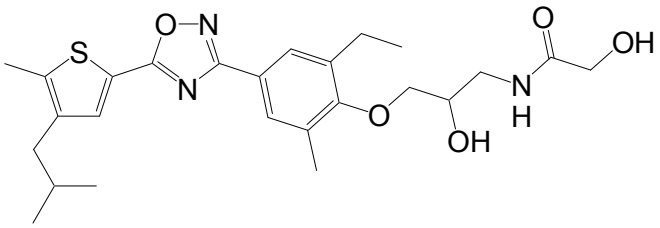
Se preparó rac-3-[4-(3-Amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-propan-1-ona a partir de 1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 12; CL-EM: t_R = 0,93 min, [M+1] = 446,34.

Ejemplo 15



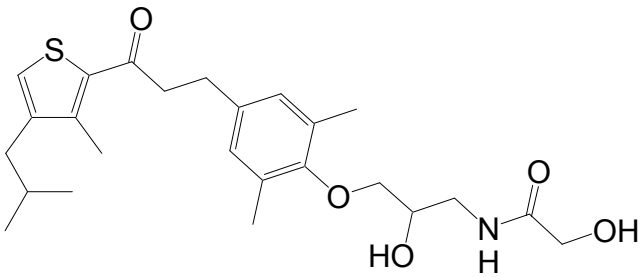
Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de rac-1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1] = 474,31.

Ejemplo 16



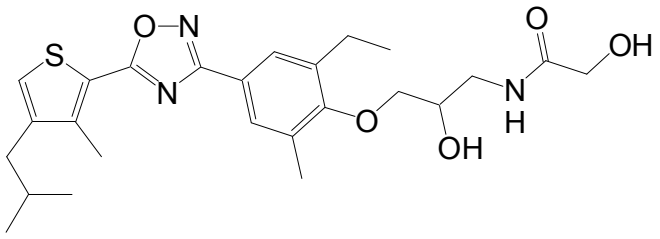
Se preparó rac-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de rac-1-amino-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1] = 488,30.

Ejemplo 17



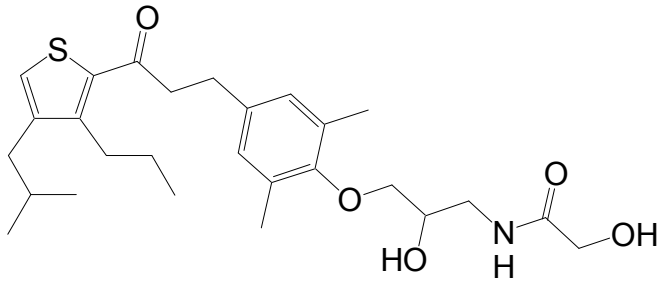
A una solución de rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (353 mg, 0,876 mmol) en DCM (10 ml), se añadió ácido glicólico (127 mg, 1,67 mmol) seguido por DIPEA (521 mg, 4,03 mmol) y TBTU (439 mg, 1,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó dos veces con agua. Los lavados acuosos se extrajeron tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con AE que contenía 0 a 100% de MeOH para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida racémica (160 mg) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1] = 462,40; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 7,66 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,45 8s, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,63 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,22-3,12 (m 1H), ,310-3,04 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 1,76 (n, J = 7,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 18



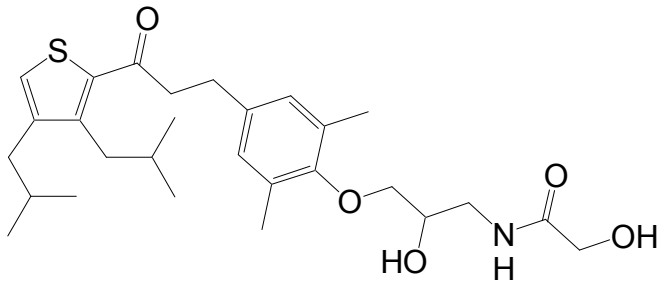
Se preparó rac-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1] = 488,29.

Ejemplo 19



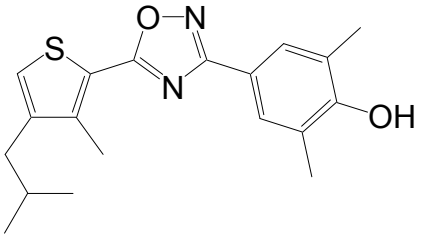
Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 490,40.

Ejemplo 20



Se preparó rac-N-(3-{4-[3-(3,4-Diisobutil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-propan-1-ona en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 504,35.

Ejemplo 21

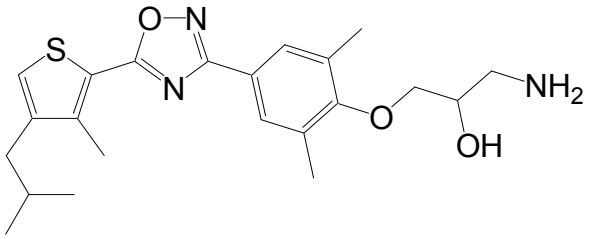


a) Una solución de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (1,78 g, 9,0 mmol), DIPEA (3,78 g, 29,2 mmol) y TBTU (3,21 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de que se añadiera 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (1,80 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se capturó en AE (100 ml) y disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más AE (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo de color marrón se suspendió en $CHCl_3$ (50 ml) y se filtró. El sólido se lavó con $CHCl_3$ (25 ml) y se secó para proporcionar (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidin) éster de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (2,34 g) como un polvo de color beige; CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1] = 361,49; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 8,66 (s a, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,43 (s a, 2H), 2,42-2,39 (m, 5H), 2,18 (s, 6H), 1,80 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

b) Se suspendió (4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidin) éster del ácido 4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (1,85 g, 5,13 mmol) en tolueno seco y la mezcla se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de AE en heptano para proporcionar 4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (668 mg) como un polvo de color amarillo claro; CL-EM: t_R = 1,16 min, [M+1] = 343,19; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,79 (s, 2H), 7,17 8s, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,88 (hept, J = 7,0 Hz, 1H),

0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

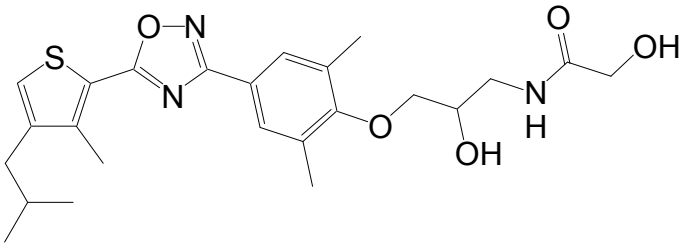
Ejemplo 22



a) A una solución de 4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (515 mg, 1,50 mmol) en isopropanol (20 ml), se le añadió disolución acuosa de NaOH 3 N (5 ml) seguido por epiclorohidrina (473 mg, 5,12 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. Se añadió otra porción de epiclorohidrina (473 mg, 5,12 mmol) y la agitación se continuó durante 24 h. La mezcla se diluyó con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 y luego se extrajo con DCM (4x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 4:1 para proporcionar rac-3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (382 mg) como un polvo de color blanco; CL-EM: t_R = 1,22 min, [M+1] = 399,28.

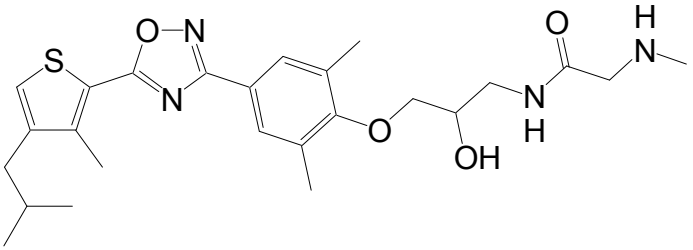
b) Una suspensión de rac-3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (382 mg, 0,959 mmol) en NH_3 7 N en MeOH (10 ml) y THF (5 ml) se agitó a 60 ºC durante 15 h. La mezcla se diluyó con disolución acuosa de NaOH 1 M (30 ml) y se extrajo con DCM (4 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar rac-1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (419 mg) como un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,90 min, [M+1] = 416,42.

Ejemplo 23



Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de rac-1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1] = 474,19; RMN ^1H (D_6-DMSO): δ 7,71 (s, 2H), 7,68 (t a, J = 6 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 5,54 (t, J = 5 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,81 (d, J = 5 Hz, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,85 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

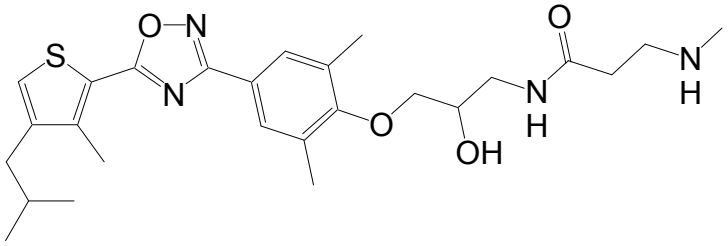
Ejemplo 24



Una solución de rac-1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol (100 mg, 0,241 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a una solución agitada de Boc-sarcosina (60 mg, 0,317 mmol), DIPEA (38 mg, 0,292 mmol) y TBTU (85 mg, 0,265 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con disolución saturada acuosa de Na_2CO_3 (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (75 ml) y se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo

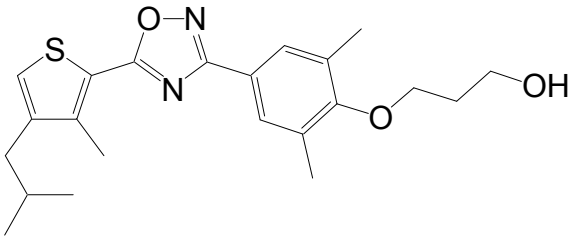
se purificó sobre placas de TLC prep. con DCM que contenía 10% de NH_3 7 N en MeOH para proporcionar rac-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida (89 mg) como un polvo de color blanco; CL-EM: t_R = 0,89 min, [M+1] = 487,26; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 7,85 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,27 (d a, J = 5 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 25



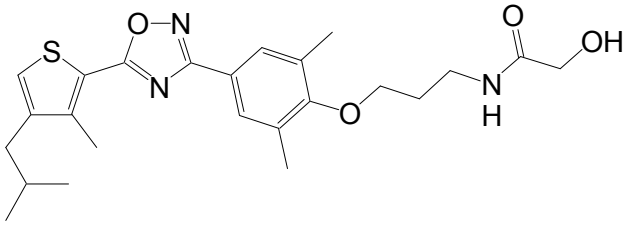
Se preparó rac-N-(2-Hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-3-metilamino-propionamida a partir de rac-1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 24; CL-EM: t_R = 0,90 min, [M+1] = 501,36.

Ejemplo 26



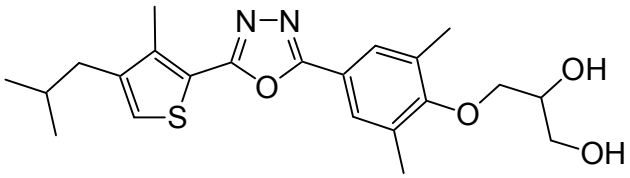
Se preparó 3-{4-[5-(4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1-ol mediante la alquilación de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-propan-1-ona con 3-bromo-propan-1-ol siguiendo el procedimiento de alquilación en el Ejemplo 12; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+1] = 401,26.

Ejemplo 27



Se preparó 2-Hidroxi-N-(3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de 3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1-ol siguiendo el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 1,14 min, [M+1] = 458,26.

Ejemplo 28



a) Se disolvieron ácido 4-Aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (Moffett, R.B.; Seay, P.H.; J. Med. Pharm. Chem. (1960) 2201-2212) (620 mg, 3 mmol), terc-butilcarbazato (475 mg, 3,6 mmol) y NEt_3 (0,5 ml) en DMF (10 ml) y se añadió TBTU (1,15 g, 3,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 ºC hasta ta, se inactivó en éter (200 ml) y se lavó con disolución acuosa HCl 1 M (2 x 50 ml), disolución acuosa de NaOH 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió HCl

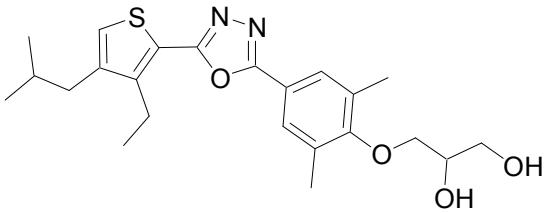
4 M en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h; la mezcla se diluyó con dietil éter seco (10 ml), el precipitado se filtró, se lavó con dietil éter seco (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar 487 mg de clorhidrato de hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico como un polvo blanco; CL-EM: t_R = 0,69 min, $[M+1]^+$ = 221,21.

b) Una solución de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (192 mg, 0,75 mmol) y NEt_3 (0,28 ml) en DMF (10 ml) se enfrió a 0 ºC y se añadió TBTU (200 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h mientras se calentó desde 0 ºC hasta ta. La mezcla se diluyó con dietil éter (50 ml) y se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 M (2 x 20 ml), disolución acuosa de HCl 1 M (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para proporcionar 160 mg de N'-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carbonil)-hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico; CL-EM: t_R = 1,05 min, $[M+1]^+$ = 400,83.

c) Una solución de N'-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carbonil)-hidrazida de ácido 4-aliloxi-3,5-dimetil-benzoico (160 mg, 0,4 mmol) e hidróxido de (metoxicarbonil-sulfamoil)trietilamonio (350 mg, 1,27 mmol) en THF seco (5 ml) se calentó a 110 ºC en un horno microondas durante 6 min. La mezcla se vertió en dietil éter (10 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (10 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con éter (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar 181 mg de 2-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol bruto; CL-EM: t_R = 1,23 min, $[M+1]^+$ = 383,35.

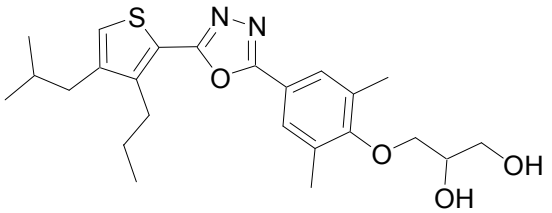
d) A una solución de 2-(4-aliloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (bruto de 181 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de acetona y agua (15:1,5 ml) se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (250 mg, 1,85 mmol) y, posteriormente, 2,5% OsO_4 en terc-butanol (0,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 36 h. La mezcla se inactivó en dietil éter (75 ml) y se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 M (50 ml), disolución acuosa de HCl 1 M (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante TLC (SiO_2, AE-heptano) para proporcionar 118 mg de 3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol como un polvo de color blanco; CL-EM: t_R = 1,00 min, $[M+1]^+$ = 417,28; RMN ^1H (D_6-DMSO): δ, 7,70 (s, 2 H) 7,51 (s, 1 H), 4,96 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,63 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,68-3,89 (m, 3 H), 3,47 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,45 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 1,85 (m, 1 H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 29



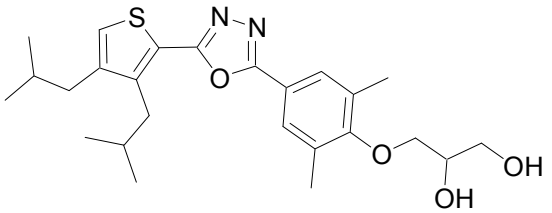
Se preparó 3-{4-[5-(3-Etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 3-etil-4-isobutil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1] = 431,28.

Ejemplo 30



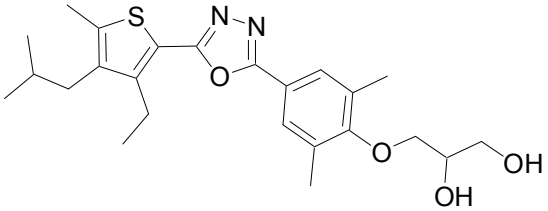
Se preparó 3-{4-[5-(4-Isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 4-isobutil-3-propil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,08 min, [M+1] = 445,26.

Ejemplo 31



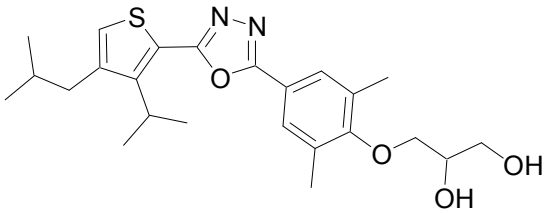
Se preparó 3-{4-[5-(3,4-Diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 3,4-diisobutil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1] = 459,23.

Ejemplo 32



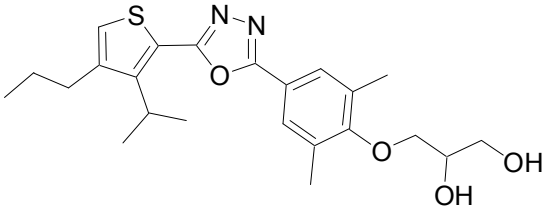
Se preparó 3-{4-[5-(3-Etil-4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 3-etil-4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 445,38.

Ejemplo 33



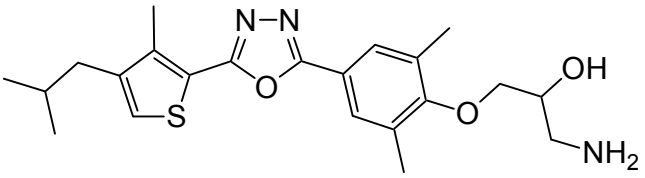
Se preparó 3-{4-[5-(4-Isobutil-3-isopropil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 445,26.

Ejemplo 34



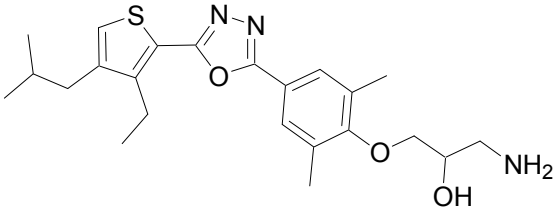
Se preparó 3-{4-[5-(3-Isopropil-4-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 3-isopropil-4-propil-tiofen-2-carboxílico en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 431,3.

Ejemplo 35



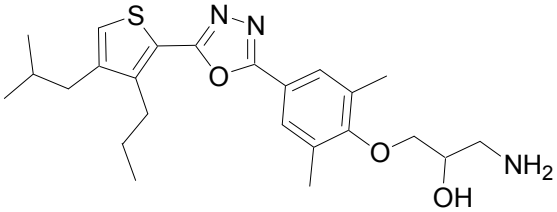
A una solución de 3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol (90 mg, 0,22 mmol) en THF (4 ml) se añadieron NEt_3 (0,14 ml) y, posteriormente, cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió una solución de NH_3 en MeOH (7 M, 4 ml) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 15 h. La mezcla se evaporó, se añadió disolución acuosa de NaOH 1 M (3 ml) y la mezcla se extrajo con AE (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar 1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetilfenoxi}-propan-2-ol bruto; CL-EM: t_R = 0,86 min, $[M+1]^+$ = 416,32.

Ejemplo 36



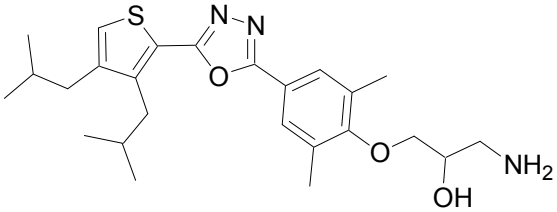
Se preparó 1-Amino-3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol a partir de 3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en analogía con el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 0,87 min, [M+1] = 430,31.

Ejemplo 37



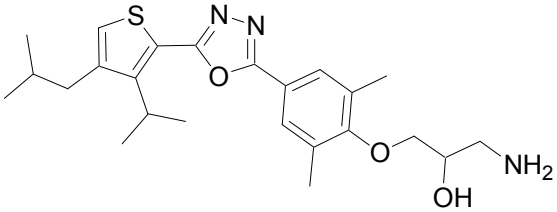
Se preparó 1-Amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol a partir de 3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en analogía con el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 0,90 min, [M+1] = 444,26.

Ejemplo 38



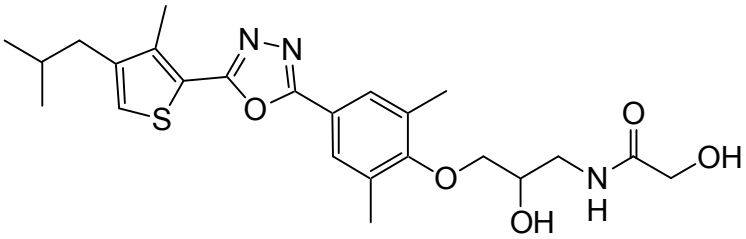
Se preparó 1-Amino-3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol a partir de 3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en analogía con el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 0,91 min, [M+1] = 458,25; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,71 (s, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 4,05-4,17 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,80-3,92 (m, 2 H), 3,63 (dd, J = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 13,8, 7,3 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,50 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,37 (s, 6 H), 1,86-2,05 (m, 2 H), 0,96 (m, 12 H).

Ejemplo 39



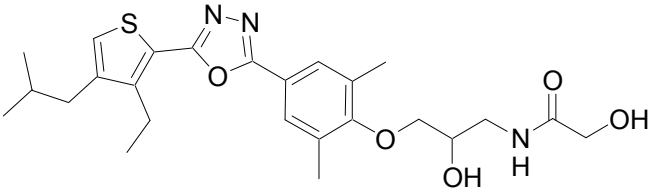
Se preparó 1-Amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol a partir de 3-{4-[5-(4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol en analogía con el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 0,89 min, [M+1] = 444,34.

Ejemplo 40



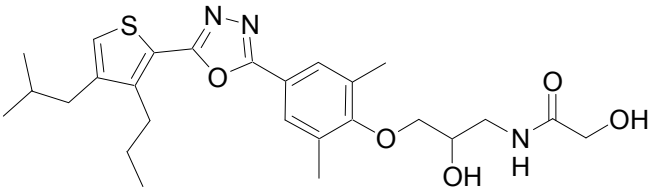
A una solución de 1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil fenoxi}-propan-2-ol bruto (0,22 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron ácido glicólico (25 mg), DIPEA (0,1 ml) y finalmente TBTU (60 mg). La mezcla se agitó durante 15 h a ta, se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC (SiO_2, AE) para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida (1,8 mg); CL-EM: t_R = 0,97 min, $[M+1]^+$ = 474,26.

Ejemplo 41



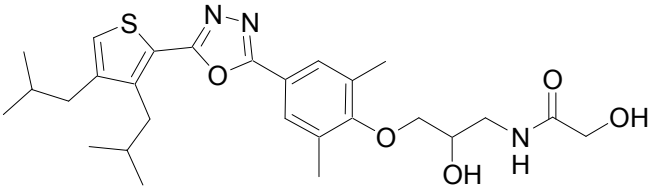
Se preparó N-(3-{4-[5-(3-Etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 1-amino-3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 40; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1] = 488,28.

Ejemplo 42



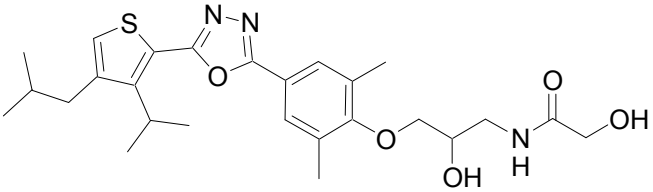
Se preparó 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de 1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 40; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 502,26.

Ejemplo 43



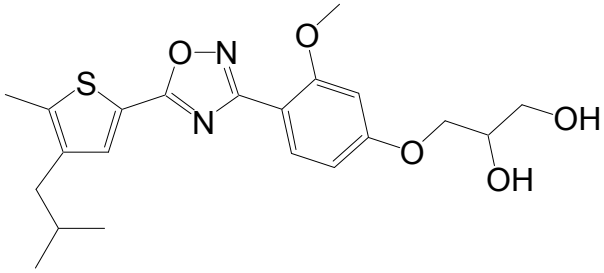
Se preparó N-(3-{4-[5-(3,4-Diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 1-amino-3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 40; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 516,37.

Ejemplo 44



Se preparó 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de 1-amino-3-{4-[5-(4-isobutil-3-isopropil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol en analogía con el Ejemplo 40; CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1] = 502,3.

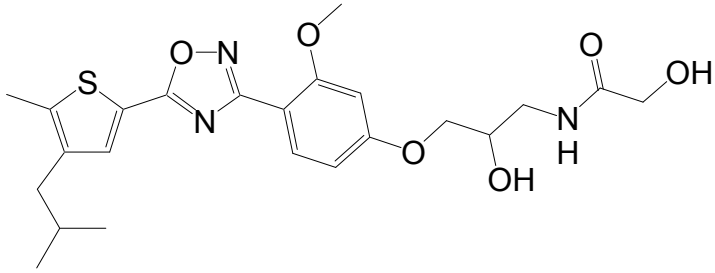
Ejemplo 45



a) A una mezcla de ácido 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carboxílico (505 mg, 2,55 mmol), 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina (611 mg, 2,75 mmol) y DIPEA (377 mg, 2,92 mmol) en DMF (10 ml) se añadió TBTU (882 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h antes de que se diluyera con dietil éter (100 ml) y se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N (2x30 ml), disolución acuosa $KHSO_4$ 1 M (30 ml) y salmuera (30 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo oleoso de color amarillo se disolvió en tolueno seco (10 ml) y se calentó a 150 ºC durante 20 min en un horno microondas. La mezcla se vertió en dietil éter (100 ml) y se lavó con salmuera (75 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó para proporcionar 3-(4-aliloxi-2-metoxi-fenil)-5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (609 mg) como un sólido de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,19 min, [M+1] = 385,23.

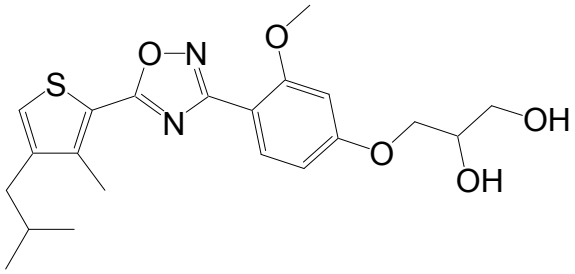
b) A una solución de 3-(4-aliloxi-2-metoxi-fenil)-5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol (609 mg, 1,59 mmol) en acetona (15 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron NMO (750 mg, 5,55 mmol) y OsO_4 (0,1 ml, 2,5% solución en terc butanol, 8 µmol). La mezcla se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (100 ml, 2x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con AE para proporcionar rac-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol (480 mg) como un sólido amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1] = 419,19; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,72-6,60 (m, 2H), 4,20-3,98 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 5H), 1,90 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 46



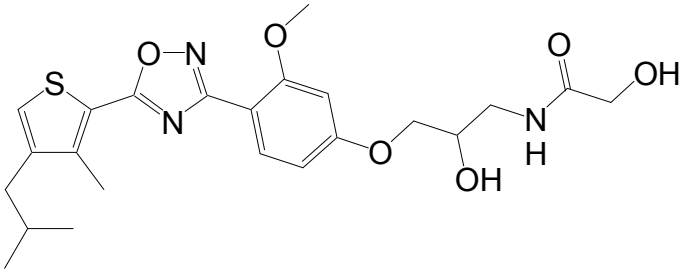
A una solución de rac-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol (400 mg, 0,956 mmol) y DIPEA (257 mg, 1,99 mmol) en THF (40 ml), se añadió a -10 ºC cloruro de metanosulfonilo (125 mg, 1,095 mmol) disuelto en THF (10 ml). La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 15 h. Se añadió otra porción de cloruro de metanosulfonilo (30 mg, 0,258 mmol) en THF (2 ml) y DIPEA (128 mg, 0,993 mmol) y la agitación se continuó durante 24 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en NH_3 7 N en MeOH (17 ml). La solución resultante se agitó a 70 ºC durante 5 h antes de que se evaporara. El residuo restante se disolvió en DMF (15 ml) y se añadieron ácido glicólico (110 mg, 1,45 mmol), DIPEA (257 mg, 1,99 mmol) y TBTU (370 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se evaporó y el residuo se purificó sobre placas de TLC prep. con AE para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-acetamida (135 mg) como una espuma incolora; CL-EM: t_R = 0,95 min, [M+1] = 476,29; RMN ^{1}H (D_6-acetona): δ 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 3H), 3,99 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,95 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 47



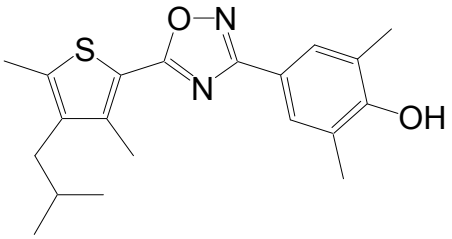
Se preparó rac-3-{4-[5-(4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir de ácido 4-isobutil-3-metil-tiofen-2-carboxílico y 4-aliloxi-N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina en analogía con el Ejemplo 45; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1] = 419,20.

Ejemplo 48



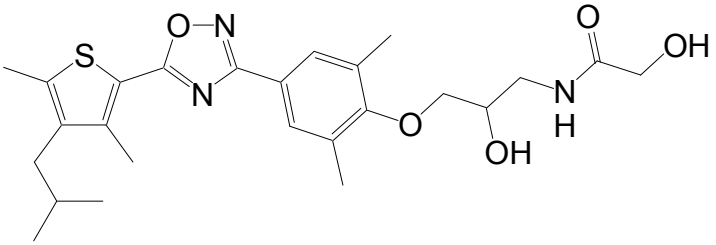
Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de rac-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol en analogía con el Ejemplo 46; CL-EM: t_R = 0,96 min, [M+1] = 476,31.

Ejemplo 49



Se preparó 4-[5-(4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol a partir de ácido 4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico y 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina en analogía con el Ejemplo 21; CL-EM: t_R = 1,20 min, [M+1] = 357,35; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 8,91 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 5H), 2,23 (s, 6H), 1,81-1,72 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

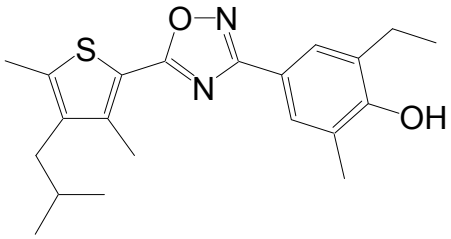
Ejemplo 50



Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir de 4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol en analogía con los procedimientos descritos en los Ejemplos 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 488,09; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 7,70 (s, 2H), 7,68 (t a, J = 4 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,81 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,39 (m,

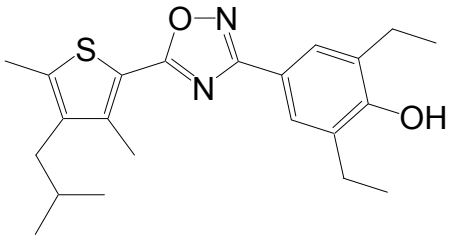
5H), 2,30 (s, 6H), 1,83-1,72 (m, 1H), 0,89 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 51



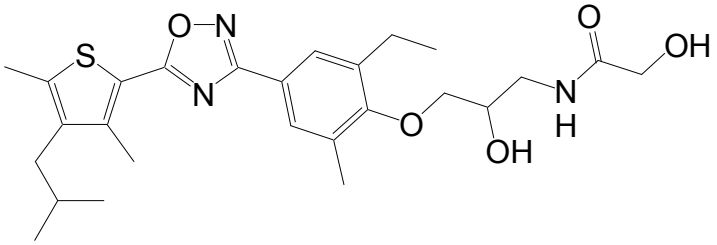
Se preparó 2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenol en analogía con el Ejemplo 21 partiendo de ácido 4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico y 4,N-dihidroxi-3-etil-5-metil-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,20 min, [M+1] = 371,04.

Ejemplo 52



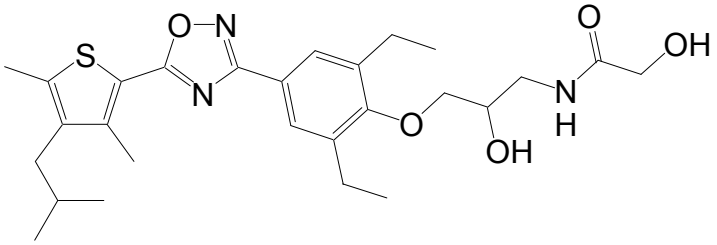
Se preparó 2,6-Dietil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenol a partir de ácido 4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-carboxílico y 4,N-dihidroxi-3,5-dietil-benzamidina en analogía con el Ejemplo 21; CL-EM: t_R = 1,24 min, [M+1] = 385,28.

Ejemplo 53



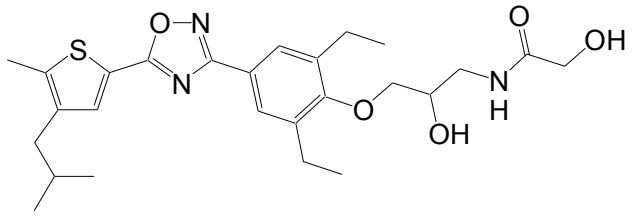
Se preparó rac-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenol en analogía con los procedimientos descritos en los Ejemplos 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 502,32.

Ejemplo 54



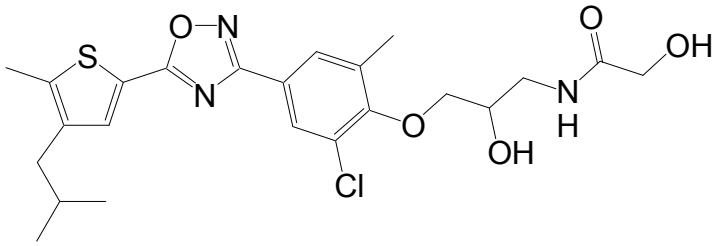
Se preparó N-(3-{2,6-Dietil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir de 4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dietil-fenol en analogía con los procedimientos descritos en los Ejemplos 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 516,42.

Ejemplo 55



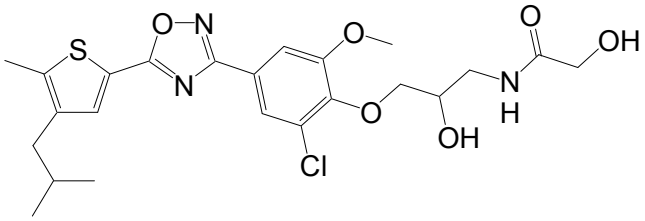
Se preparó rac-N-(3-{2,6-Dietil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida partiendo del Compuesto intermedio A1 y 3,5-dietil-4-N-dihidroxi-benzamidina siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 21, 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1] = 502,36.

Ejemplo 56



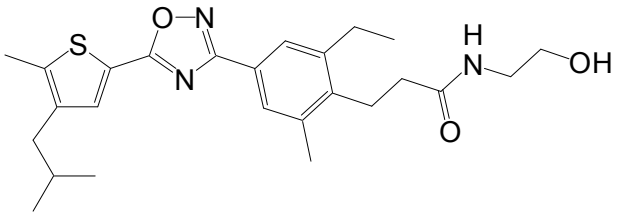
Se preparó rac-N-(3-{2-Cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida partiendo del Compuesto intermedio A1 y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 21, 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 494,44.

Ejemplo 57



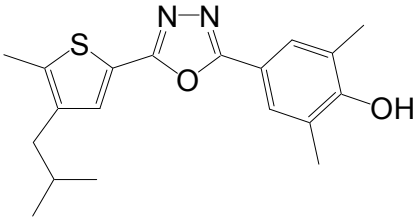
Se preparó rac-N-(3-{2-Cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida partiendo del Compuesto intermedio A1 y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 21, 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 510,40.

Ejemplo 58



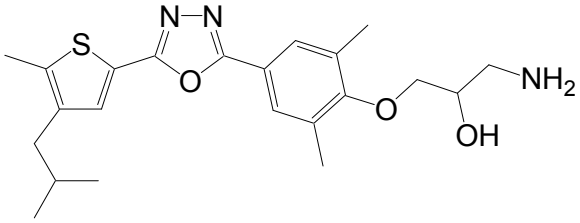
A una solución de ácido 3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-propiónico (42 mg, 100 µmol) y DIPEA (39 mg, 300 µmol) en DCM (2 ml), se le añadió TBTU (32 mg, 100 µmol) seguido por etanolamina (18 mg, 300 µmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 16 h antes de que se diluyera con AE, se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se secó bajo AV para proporcionar 3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (39 mg) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 456,47.

Ejemplo 59



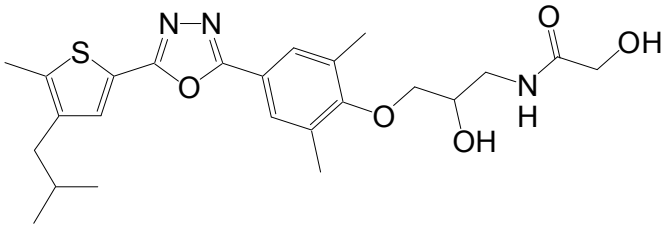
A una solución del Compuesto intermedio A1 (291 mg, 1,47 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron DIPEA (573 mg, 4,44 mmol) y TBTU (474 mg, 1,48 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min antes de que se añadiera hidrazida de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (396 mg, 1,47 mmol). La agitación se continuó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con dietil éter, se lavó dos veces con disolución acuosa de NaOH 1 N, una vez con disolución acuosa de HCl 1 N, se secó con Na_2SO_4, y se filtró. El disolvente se evaporó para proporcionar N'-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-carbonil)-hidrazida de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzoico (371 mg) como un sólido de color beige; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 451,40. A una solución de este material en THF (5 ml), se le añadió reactivo de Burgess (305 mg, 1,28 mmol). La mezcla se calentó hasta 110 ºC durante 5 min en un horno microondas. La mezcla se enfrió hasta ta, se diluyó con dietil éter y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol (348 mg) como un aceite de color anaranjado; CL-EM: t_R = 1,26 min, [M+1] = 433,40. Este material se disolvió en THF:etanol 1:1 (20 ml) y se trató con una suspensión de Pd/C (100 mg, 10% Pd) en etanol. La mezcla se agitó a ta durante 3 h bajo 100000 Pa (1 bar) de H_2. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol (274 mg) como un sólido gris, CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 343,25.

Ejemplo 60



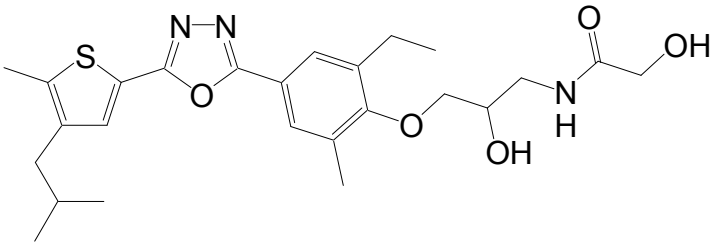
Se preparó rac-1-Amino-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-2-ol partiendo del Ejemplo 59 en analogía con el Ejemplo 22; CL-EM: t_R = 0,85 min, [M+1] = 416,21.

Ejemplo 61



Se obtuvo rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxa-diazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida como un sólido de color beige partiendo del Ejemplo 60 en analogía con el Ejemplo 17; CL-EM: t_R = 0,97 min, [M+1] = 474,32.

Ejemplos 62 a 64



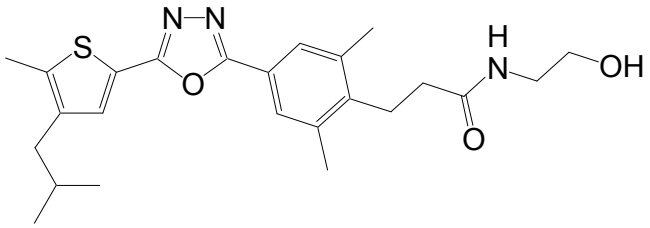
Partiendo del Compuesto intermedio C1 y ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico, se prepararon los siguientes ejemplos siguiendo los procedimientos proporcionados para los Ejemplos 59, 22 y 17 utilizando epiclorohidrina o bien racémica o bien enantioméricamente pura:

Ejemplo	epiclorohidrina utilizada	Estereoquímica del Ejemplo	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
62	racémica	racémica	1,00	488,47
63	(S)	(R)	1,00	488,42
64	(R)	(S)	1,00	488,45

Ejemplo 62

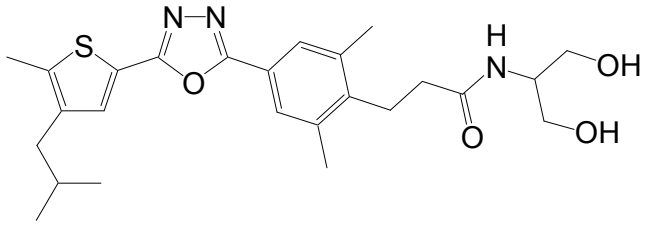
^{13}C RMN (D_6-DMSO): δ 13,87, 15,53, 16,77, 22,83, 22,90, 29,82, 37,16, 42,14, 62,09, 69,24, 75,96, 119,41, 120,07, 126,18, 127,88, 132,82, 133,24, 138,68, 139,74, 139,94, 158,80, 160,73, 163,72, 172,62.

Ejemplo 65



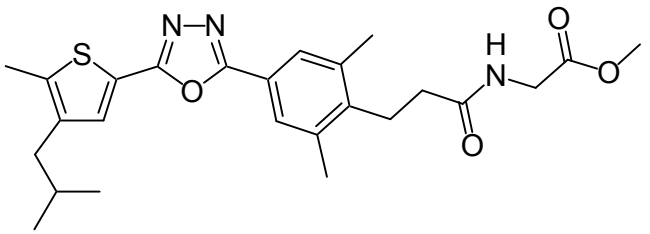
Se preparó N-(2-Hidroxi-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida partiendo del Compuesto intermedio D2 y etanolamina en analogía con el Ejemplo 58; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1] = 488,42; ^1H RMN (D_6-DMSO): δ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,87 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,22 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,39-2,45 (m, 5 H), 2,80-2,91 (m, 2 H), 3,11 (c, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,34-3,42 (m, 2 H), 4,65 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,68 (s, 2 H), 7,90 (t, J = 5,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 66



Se preparó N-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida partiendo del Compuesto intermedio D2 y 2-amino-propano-1,3-diol en analogía con el Ejemplo 58; CL-EM: t_R = 0,96 min, [M+1] = 472,25.

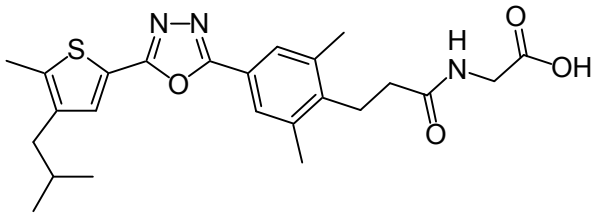
Ejemplo 67



Se preparó metil éster de ácido (3-{4-[5-(4-Isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético partiendo del Compuesto intermedio D2 y metil éster de glicina en analogía con el Ejemplo

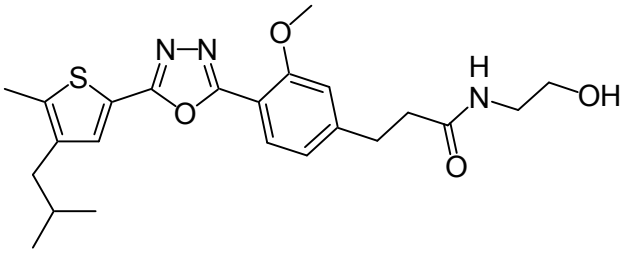
58; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 470,41.

Ejemplo 68



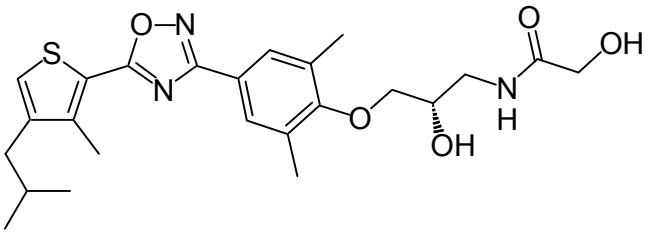
Una solución de metil éster de ácido (3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y solución de LiOH ac. 2 N (0,25 ml) se agitó a ta durante 4 h. El precipitado que se formó se recogió, se lavó con agua y se secó con AV para proporcionar ácido (3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético (9 mg) como un polvo de color blanco; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1] = 456,17.

Ejemplo 69



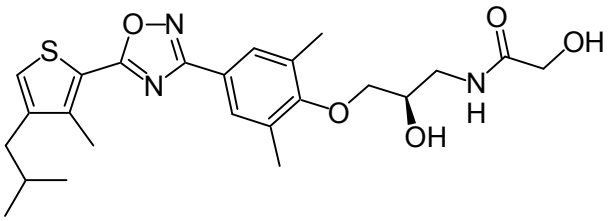
Se preparó N-(2-Hidroxi-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-propionamida en analogía con el Ejemplo 58 partiendo del Compuesto intermedio D3 y etanolamina; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1] = 444,35; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,83 (hept, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,34-2,41 (m, 5 H), 2,46 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,28-3,37 (m, 2 H), 3,57-3,63 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 5,98 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,44-7,52 (m, 3 H).

Ejemplo 70



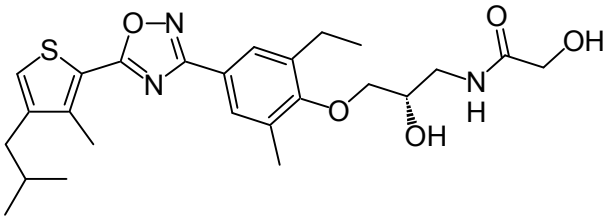
Se preparó (S)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxa-diazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 22 y 17 utilizando (R)-epiclorohidrina y partiendo del Ejemplo 21; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 474,10.

Ejemplo 71



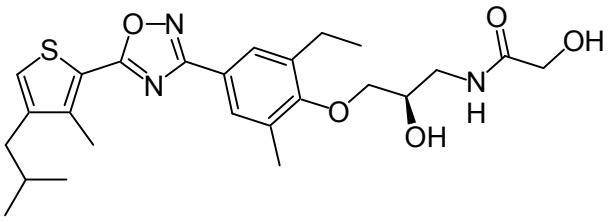
Se preparó (R)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxa-diazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 22 y 17 utilizando (S)-epiclorohidrina y partiendo del Ejemplo 21; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 474,37.

Ejemplo 72



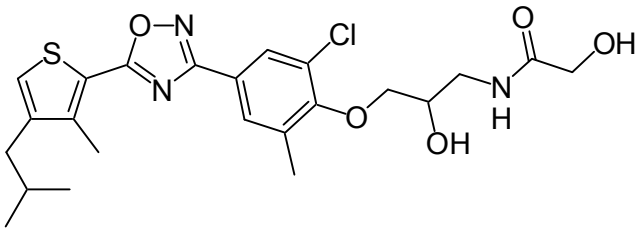
Se preparó (S)-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17 partiendo del Compuesto intermedio A3 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 488,16.

Ejemplo 73



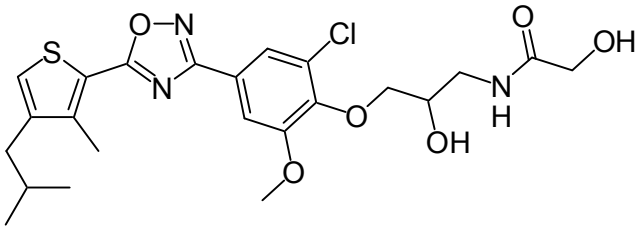
Se preparó (R)-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17 partiendo del Compuesto intermedio A3 y 3-etil-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 488,16.

Ejemplo 74



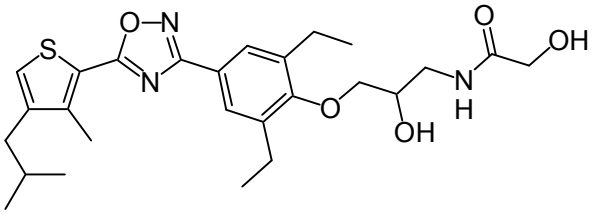
Se preparó rac-N-(3-{2-Cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17 partiendo del Compuesto intermedio A3 y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 493,43.

Ejemplo 75



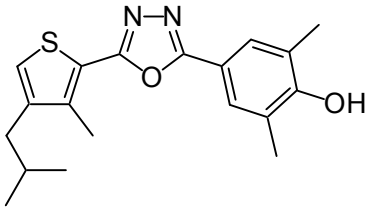
Se preparó rac-N-(3-{2-Cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17 partiendo del Compuesto intermedio A3 y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metoxi-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 510,38.

Ejemplo 76



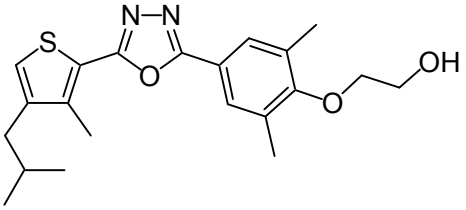
Se preparó rac-N-(3-{2,6-Dietil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17 partiendo del Compuesto intermedio A3 y 3,5-dietil-4,N-dihidroxi-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 503,25.

Ejemplo 77



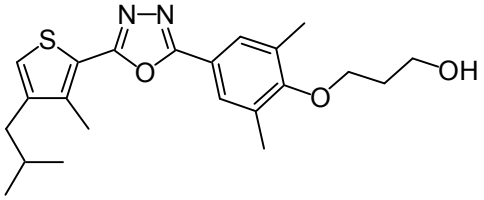
Se preparó 4-[5-(4-Isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenol en analogía con el Ejemplo 59 partiendo del Compuesto intermedio A3; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 343,21; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,84-1,96 (m, 1 H), 2,30 (s, 6 H), 2,52 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,66 (s, 2 H).

Ejemplo 78



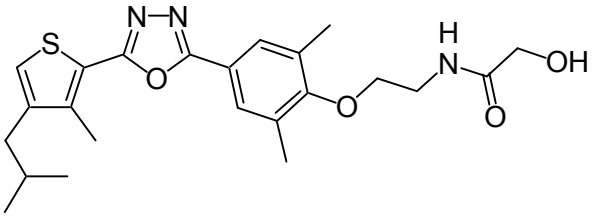
La alquilación del Ejemplo 77 con 2-bromoetanol siguiendo el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 12 produjo 2-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-etanol; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1] = 387,30.

Ejemplo 79



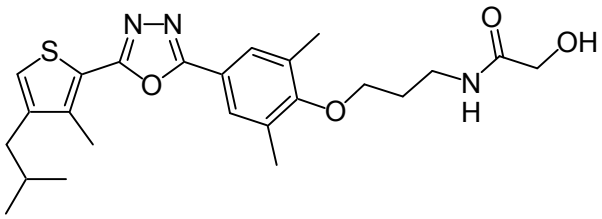
La alquilación del Ejemplo 77 con 3-bromopropanol siguiendo el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 12 produjo 3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propan-1-ol; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 401,30.

Ejemplo 80



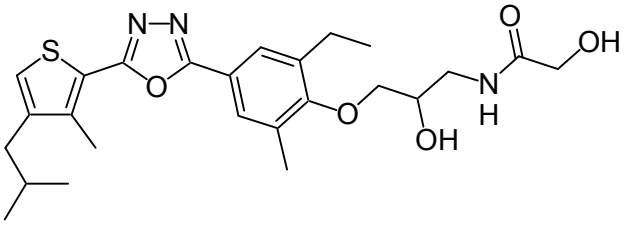
Se obtuvo 2-Hidroxi-N-(2-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-acetamida del Ejemplo 78 siguiendo la secuencia de reacción descrita en el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 444,30.

Ejemplo 81



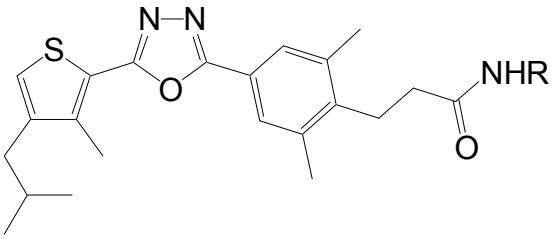
Se obtuvo 2-Hidroxi-N-(3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida del Ejemplo 79 siguiendo la secuencia de reacción descrita en el Ejemplo 35; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 458,30.

Ejemplo 82

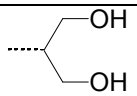
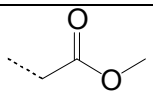
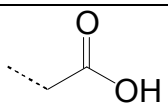


Se preparó N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir del Compuesto intermedio C2 y ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico siguiendo los procedimientos proporcionados para los Ejemplos 59, 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,00 min, [M+1] = 488,45.

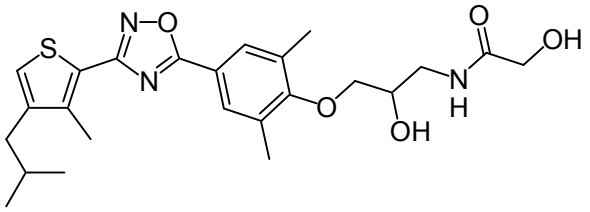
Ejemplos 83 a 85



Partiendo del Compuesto intermedio D4 se prepararon los siguientes ejemplos en analogía con ejemplos previos:

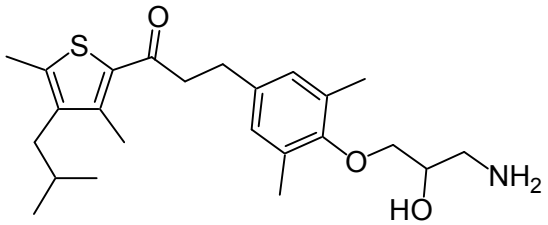
Ejemplo	en analogía con el Ejemplo	R	CL-EM	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
83	66		0,96	472,46
84	67		1,07	470,21
85	68		1,02	456,42

Ejemplo 86



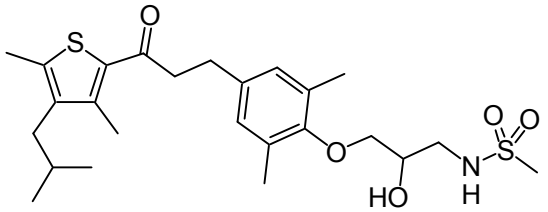
Se preparó 2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxa-diazol-5-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida partiendo del Compuesto intermedio E1 y ácido 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzoico siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22 y 17; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 474,26; RMN ^{1}H (D_6-DMSO): δ 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,78-1,90 (m, 1 H), 2,33 (s, 6 H), 3,68-3,84 (m, 4 H), 3,87-3,97 (m, 1 H), 4,06-4,12 (m, 1 H), 5,25-5,31 (m, 1 H), 5,53 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 5,9 Hz), 7,83 (s, 2 H) (algunas señales bajo resonancia de disolvente).

Ejemplo 87



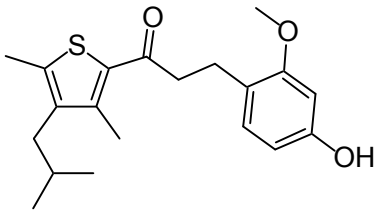
Se produjo rac-3-[4-(3-Amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona partiendo del Ejemplo 9 siguiendo los procedimientos proporcionados en el Ejemplo 22; CL-EM: t_R = 0,87 min, [M+1] = 418,27.

Ejemplo 88



A una solución de rac-3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (545 mg, 1,31 mmol) en DCM (27 ml), se añadió DIPEA (270 mg, 2,09 mmol). La mezcla se enfrío hasta 0 ºC antes de que se añadiera cloruro de metanosulfonilo (180 mg, 1,51 mmol). La agitación se continuó a 0 ºC durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre placas de TLC prep. con DCM conteniendo 4% de MeOH para proporcionar N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-metansulfonamida (545 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 496,24.

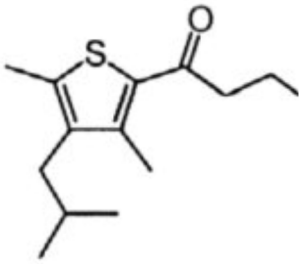
Ejemplo 89



A una solución del Compuesto intermedio B5 (300 mg, 1,27 mmol) en MeOH (11 ml), se añadió NaOH (2,03 g, 50,7 mmol) seguido por 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 1 h luego a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con dietil éter, 25% HCl ac. y disolución saturada de $NaHCO_3$ de modo que el pH de la fase acuosa fuera de aproximadamente 7. La fase orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa una vez más con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:AE 7:3 para proporcionar 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-

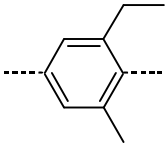
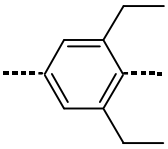
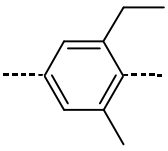
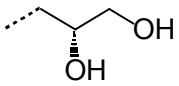
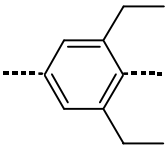
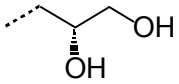
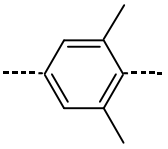
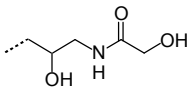
1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propenona (270 mg) como un sólido de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 345,18. Este material se hidrogenó según se describió en el Ejemplo 7 para proporcionar 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona (203 mg) como un aceite de color anaranjado; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1] = 347,19.

Ejemplos 90 a 99



FENIL-OR

Los siguientes ejemplos se prepararon en analogía con ejemplos previos:

Ejemplo	**material de partida**	**preparado en analogía con el o los Ejemplo(s)**	**FENIL**	**R**	**CL-EM** t_R **[min]**	**CL-EM** **[M+H]$^+$**
90	Compuesto intermedio B5, 3-etil-4-hidroxi-5-etil benzaldehído	1, 7		H	1,15	359,26
91	Compuesto intermedio B5, 3,5-dietil-4-hidroxi-benzaldehído	1, 7		H	1,17	373,28
92	Ejemplo 90	8			1,08	433,40
93	Ejemplo 91	8			1,11	447,49
94	Ejemplo 9	22, 17			1,02	476,45

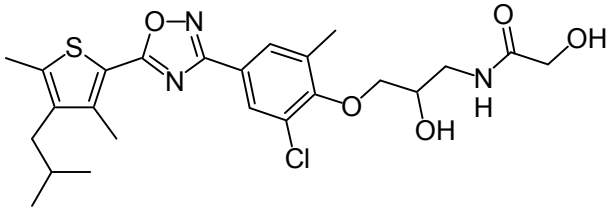
(continuación)

Ejemplo	material de partida	preparado en analogía con el o los Ejemplo(s)	FENIL	R	CL-EM t_R [min]	CL-EM $[M+H]^+$
95	Ejemplo 90	22, 17			1,02	490,29
96	Ejemplo 91	22, 17			1,04	504,28
97	Ejemplo 89	22, 17			0,99	478,46
98	Ejemplo 90	22, 88			1,10	510,42
99	Ejemplo 91	22, 88			1,12	524,45

Ejemplo 95

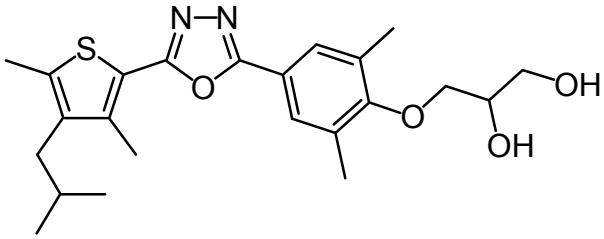
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,77 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3 H), 2,35 (d, J= 6,4 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,88-2,98 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 3,68-3,84 (m, 4 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,05 (t, J = 5,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 100



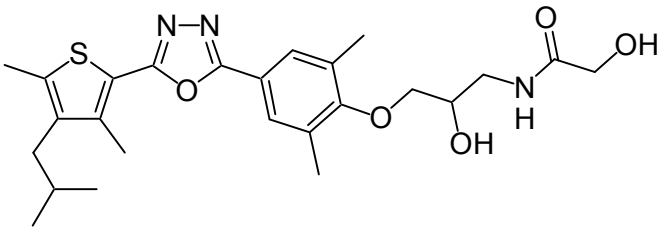
Se preparó rac-N-(3-{2-Cloro-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 21, 22, y 17 partiendo del Compuesto intermedio A9 y 3-cloro-4,N-dihidroxi-5-metil-benzamidina; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 508,42.

Ejemplo 101



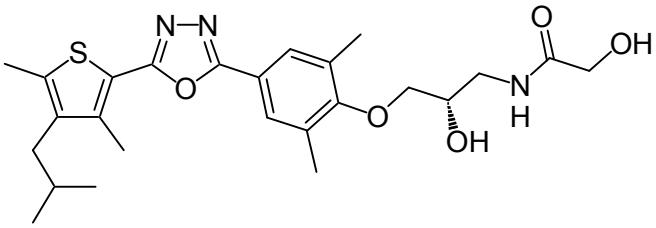
Se preparó 3-{4-[5-(4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol partiendo del Compuesto intermedio C3 en analogía con el Ejemplo 28; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] = 431,39.

Ejemplo 102



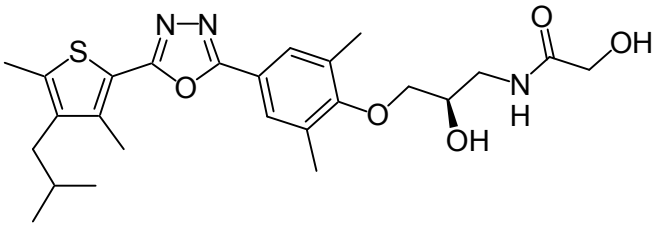
Se preparó rac-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida a partir del Ejemplo 101 siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 35 y 17; CL-EM: t_R = 0,98 min, [M+1] = 488,21.

Ejemplo 103



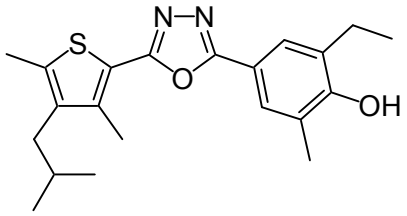
Se obtuvo (S)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida mediante resolución quiral del compuesto del Ejemplo 102 a través de HPLC sobre una fase estacionaria quiral (Chiralpack AD); CL-EM: t_R = 0,98 min, [M+1] = 488,43.

Ejemplo 104



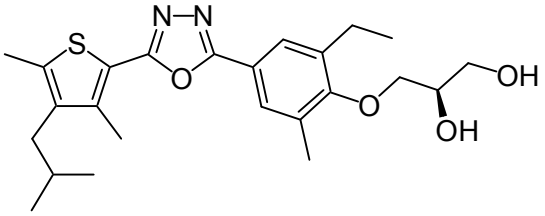
Se obtuvo (R)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida mediante resolución quiral del compuesto del Ejemplo 102 a través de HPLC sobre una fase estacionaria quiral (Chiralpack AD); CL-EM: t_R = 0,98 min, [M+1] = 488,46.

Ejemplo 105



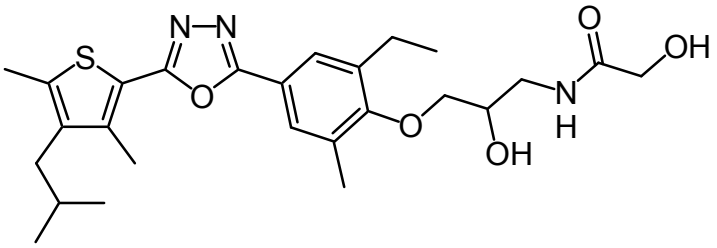
Se preparó 2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenol en analogía con el Ejemplo 59 partiendo del Compuesto intermedio C3 y ácido 4-benciloxi-3-etil-5-metil-benzoico; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+1] = 371,10.

Ejemplo 106



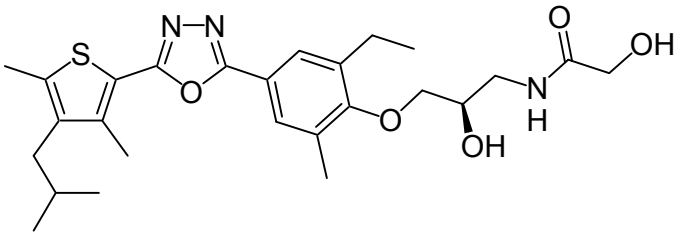
Se preparó (R)-3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-propano-1,2-diol a partir del Ejemplo 105 en analogía con el Ejemplo 8; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1] = 445,40.

Ejemplo 107



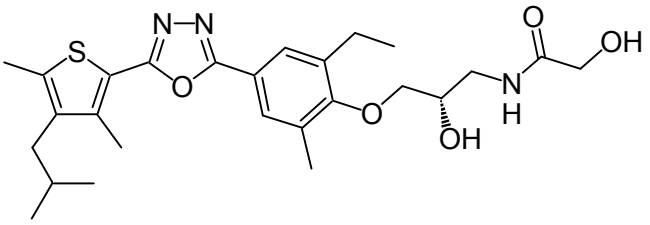
Se preparó rac-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir del Ejemplo 105 siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 35 y 17; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 502,50.

Ejemplo 108



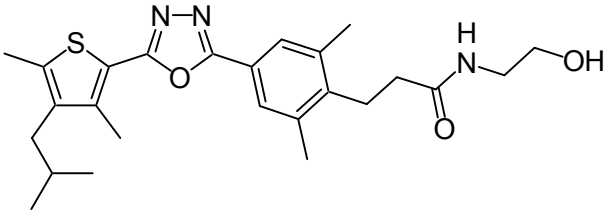
Se preparó (R)-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir del Ejemplo 105 siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 35 y 17 utilizando (S)-epiclorohidrina; CL-EM: t_R = 1,01 min, [M+1] = 502,42.

Ejemplo 109



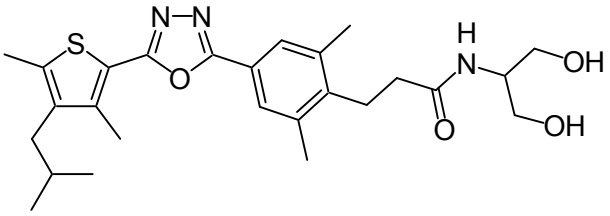
Se preparó (S)-N-(3-{2-Etil-4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida a partir del Ejemplo 105 siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 35 y 17 utilizando (R)-epiclorohidrina; CL-EM: t_R = 1,01 min, [M+1] = 502,41.

Ejemplo 110



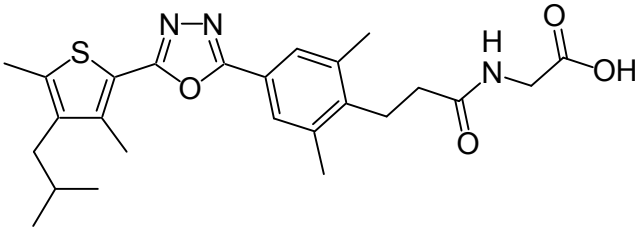
Se preparó N-(2-Hidroxi-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida a partir del Compuesto intermedio D5 en analogía con el Ejemplo 58; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1] = 456,23.

Ejemplo 111



Se preparó N-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida a partir del Compuesto intermedio D5 en analogía con el Ejemplo 58 utilizando 2-amino-propano-1,3-diol; CL-EM: t_R = 0,97 min, [M+1] =486,27.

Ejemplo 112



Se preparó ácido (3-{4-[5-(4-Isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético a partir del Compuesto intermedio D5 siguiendo los procedimientos proporcionados en los Ejemplos 67 y 68; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1] =470,49; RMN ^{1}H (D_6-DMSO, 100 ºC): δ 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6 H), 1,76 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,23-2,32 (m, 2 H), 2,35 (s, 6 H), 2,37 (s, 3 H), 2,38-2,42 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,82-2,91 (m, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 7,59 (s, 2 H).

Ejemplo 113: Ensayo GTPγS para determinar los valores de CE_{50}

Los ensayos de unión a GTPγS se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 µl, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo consisten en Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), $MgCl_2$ 5 mM (Fluka, 63064), 0,1% BSA (Calbiochem, 126609), 1 µM de GDP (Sigma, G-7127), 2,5% DMSO

(Fluka, 41644), ^{35}S-GTPγS 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos del ensayo se disolvieron y se diluyeron en 100% DMSO y se pre-incubaron a temperatura ambiente durante 30 min en 150 µl del buffer de ensayo precedente, en ausencia de ^{35}S-GTPγS. Luego de la adición de 50 µl de ^{35}S-GTPγS, el ensayo se incubó durante 1 h a ta. El ensayo se terminó mediante la transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un cosechador celular de Packard Biosciences, y las placas se lavaron con Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 10 mM (70%/30%) enfriado con hielo, se secaron, se sellaron en la parte inferior y, luego de la adición de 25 µl de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden# 6013621), se sellaron en la parte superior. Se midió ^{35}S-GTPγS unido a membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

CE_{50} es la concentración de agonista que induce 50% de la máxima unión a ^{35}S-GTPγS específica. La unión específica se determina sustrayendo la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa Multiscreen en presencia de 10 µM de S1P. La unión no específica consiste en la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

La Tabla 1 muestra el valor de CE_{50} para algunos compuestos de la presente invención. Los valores de CE_{50} se determinaron de acuerdo con el procedimiento descrito precedentemente:

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	CE_{50} [nM]
3	5,8
7	8,4
8	7,5
16	5,5
50	2,1
58	7,5
70	1,1
109	0,4

Ejemplo 114: Evaluación de la Eficacia In vivo

La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) se evaluó mediante la medición de los linfocitos en circulación tras la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (I) a ratas macho Wistar normotensas. Los animales se alojaron en condiciones de clima controlado con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, y tenían libre acceso a pienso normal para ratas normales y agua corriente. La sangre se extrajo antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. La totalidad de la sangre se sometió a hematología utilizando el sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zúrich, Suiza).

Todos los datos se presentaron como media ± SEM. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante análisis de varianza (ANOVA) utilizando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student-Newman-Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula se rechazó cuando $p < 0,05$.

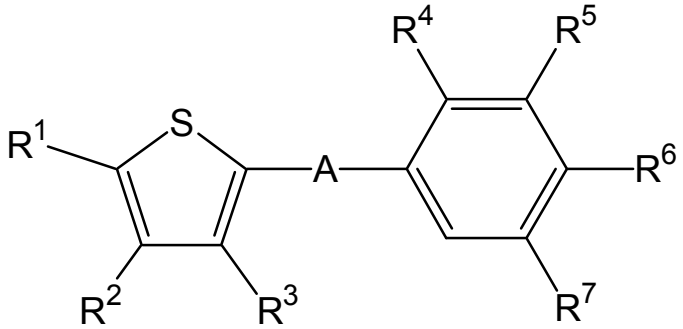
Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto en los recuentos de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de los compuestos de la presente invención a ratas macho Wistar normotensas en comparación con un grupo de animales tratados solamente con vehículo.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Recuentos de linfocitos
23	-73 ± 2
46	-77 ± 3
50	-93 ± 1
64	-66 ± 1

REIVINDICACIONES

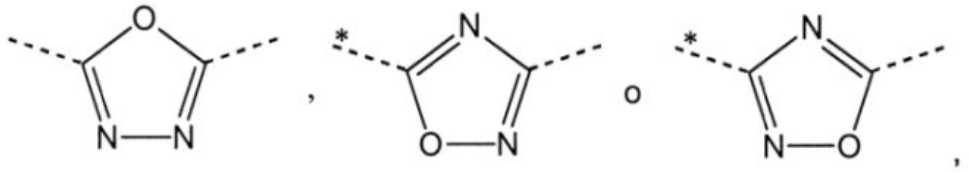
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de tiofeno de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

A representa *-CO-CH=CH-, *-CO-CH_2CH_2-, *-CO-CH_2-NH-,



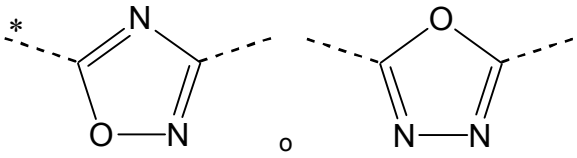
en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I);
R^1 representa hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;
R^2 representa n-propilo, isobutilo, o ciclopropilmetilo;
R^3 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo;
R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, metoxi, o halógeno;
R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, o halógeno;
R^6 representa di-(hidroxi-alquil C_{1-4}-)-alquilo C_{1-4}, 2,3-dihidroxipropilo, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHCOR^{64}$, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHSO_2R^{63}$, -$(CH_2)_k$-$(CHR^{65})_p$-CHR^{66}-$CONR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHCOR^{64}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHSO_2R^{63}$, -CO-NHR^{61}, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4}, 1-glicerilo, 2,3-dihidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHCOR^{64}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R^{63}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHCOR^{64}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHSO_2R^{63}$, -$NR^{61}R^{62}$, -NHCO-R^{64}, o -SO_2NH-R^{61};
R^{61} representa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-alcoxietilo C_{1-4}, 3-hidroxipropilo, 3-alcoxipropilo C_{1-4}, 2-aminoetilo, 2-(alquilamino C_{1-4})etilo, 2-(di-(alquil C_{1-4})amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo C_{1-4}, 2-carboxietilo, o 2-(alquilcarboxi C_{1-4})etilo;
R^{62} representa hidrógeno, o metilo;
R^{63} representa metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, metilamino, etilamino, o dimetilamino;
R^{64} representa hidroximetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-aminoetilo, o 2-metilamino-etilo;
R^{65} representa hidrógeno;
R^{66} representa hidrógeno o hidroxi; y
en el caso que **R^{66}** represente hidroxi, **R^{65}** puede además representar hidroxi;
m representa el entero 1 o 2;
n representa 0, 1, o 2;
k representa 0;
p representa 0 o 1; y
en el caso que **p** represente 1, **k** puede además representar 1; y
R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o halógeno;

y las sales de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R^6** representa di-(hidroxi-alquil C_{1-4}-)-alquilo C_{1-4}, 2,3-dihidroxipropilo, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHCOR^{64}$, -CH_2-$(CH_2)_n$-$NHSO_2R^{63}$, -$(CH_2)_k$-$(CHR^{65})_p$-CHR^{66}-$CONR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHCOR^{64}$, -$(CH_2)_nCH(OH)$-CH_2-$NHSO_2R^{63}$, -CO-NHR^{61}, hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{2-4}, di-(hidroxi-alquil C_{1-4})-alcoxi C_{1-4}, 1-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHCOR^{64}$, -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R^{63}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NR^{61}R^{62}$, -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHCOR^{64}$, -

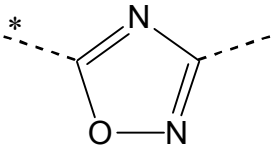
OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHSO_2R^{63}$, -$NR^{61}R^{62}$, -NHCO-R^{64}, o -SO_2NH-R^{61}.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que **A** representa *-CO-CH_2-CH_2-,



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

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



en la que el asterisco indica el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I).

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que $\mathbf{R^1}$ representa hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que $\mathbf{R^2}$ representa un grupo isobutilo.

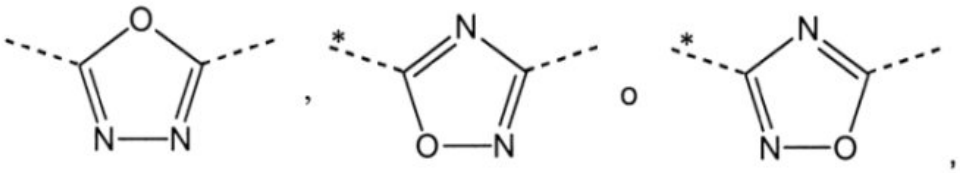
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que $\mathbf{R^3}$ representa metilo, etilo, n-propilo, o isobutilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que $\mathbf{R^4}$ representa metoxi, y $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^7}$ representan hidrógeno, o en la que $\mathbf{R^4}$ representa hidrógeno y $\mathbf{R^5}$ representa metilo, etilo, o metoxi y $\mathbf{R^7}$ representa metilo, etilo o halógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que $\mathbf{R^4}$ representa hidrógeno, $\mathbf{R^5}$ representa un grupo metilo y $\mathbf{R^7}$ representa un grupo etilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

A representa *-CO-CH=CH-, *-CO-CH_2CH_2-,



en las que los asteriscos indican el enlace que está unido al grupo tiofeno de la Fórmula (I);
$\mathbf{R^1}$ representa hidrógeno o metilo;
$\mathbf{R^2}$ representa n-propilo o isobutilo;
$\mathbf{R^3}$ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o isobutilo;
$\mathbf{R^4}$ representa hidrógeno o metoxi;
$\mathbf{R^5}$ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4};
$\mathbf{R^6}$ representa hidroxi; hidroxi-alcoxi C_{2-4}; 2,3-dihidroxipropoxi; -OCH_2-$(CH_2)_m$-$NHCOR^{64}$; -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NR^{61}R^{62}$; -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHCOR^{64}$; -OCH_2-CH(OH)-CH_2-$NHSO_2R^{63}$; o -CH_2-CH_2-CONHR', en la que R' es 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, hidroxicarbonilmetilo, o metoxicarbonilmetilo;
$\mathbf{R^{61}}$ y $\mathbf{R^{62}}$ representan hidrógeno;
$\mathbf{R^{63}}$ representa metilo;
$\mathbf{R^{64}}$ representa hidroximetilo, metilaminometilo, o 2-metilamino-etilo;
m representa el entero 1 o 2; y
$\mathbf{R^7}$ representa hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o halógeno.

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

3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propenona;
1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona;
1-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona;
3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-propan-1-ona;
3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-propan-1-ona;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
N-(3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(3-{4-[3-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida;
2-hidroxi-N-(3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propano-1,2-diol;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(3-{4-[5-(3-etil-4-isobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-propil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;
N-(3-{4-[5-(3,4-diisobutil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propano-1,2-diol;
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-acetamida; y
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;

y las sales de estos compuestos.

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

N-((S)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-{4-[5-(4-isobutil-5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-cloro-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2,6-dietil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;N-((R)-3-{2-etil-4-[5-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-3-{4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-acetamida;N-((S)-3-{2-etil-4-[3-(4-isobutil-3,5-dimetil-tiofen-2-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-

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

y las sales de estos compuestos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea, y piel; enfermedad de injerto contra hospedador ocasionada por un trasplante de células madre, síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoides, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis, tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I, enfermedades autoinmunitarias posteriores a infección, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posterior a la infección; cánceres sólidos y metástasis tumoral.