(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 649 475**

(51) Int. CI.:

C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/IB2014/059794**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14141171**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14715427 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2970236**

(54) Título: **Derivados de piridin-4-ilo**

(30) Prioridad:

15.03.2013 EP 13159482

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2018

(73) Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

BOLLI, MARTIN;
LESCOP, CYRILLE;
NAYLER, OLIVER y
STEINER, BEAT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridin-4-ilo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a agonistas del receptor $S1P_1$/EDG1 de la Fórmula (I) y a su uso como principios activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), y su uso como compuestos para mejorar la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Descripción de la invención

El sistema inmunológico humano está diseñado para defender el cuerpo contra sustancias y microorganismos extraños que causan infección o enfermedad. Mecanismos reguladores complejos aseguran que la respuesta inmunitaria esté dirigida contra la sustancia o el organismo intruso y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no están regulados y se pueden desarrollar respuestas autoinmunes. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es el daño grave de órganos, células, tejido o articulaciones. Con el tratamiento actual generalmente se inhibe todo el sistema inmunológico y la capacidad del cuerpo para reaccionar ante infecciones también se ve gravemente comprometida. Los fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Los corticosteroides, que reducen la inflamación e inhiben la respuesta inmunitaria, pueden causar efectos secundarios cuando se utilizan en un tratamiento a largo plazo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin embargo, presentan efectos secundarios considerables. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citocinas.

Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, sin comprometer las respuestas inmunitarias y con efectos secundarios reducidos, mejorarían significativamente los tratamientos actuales de enfermedades inflamatorias no controladas.

En el campo del trasplante de órganos, la respuesta inmunitaria del huésped debe inhibirse para prevenir el rechazo de órganos. Los receptores de trasplante de órganos pueden experimentar cierto rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre con mayor frecuencia en las primeras semanas después del trasplante, pero los episodios de rechazo también pueden ocurrir meses o incluso años después del trasplante. Comúnmente se utilizan combinaciones de hasta tres o cuatro medicamentos para brindar máxima protección contra el rechazo mientras se reducen al mínimo los efectos secundarios. Los fármacos habituales que actualmente se usan para tratar el rechazo de órganos trasplantados interfieren con las vías intracelulares discretas en la activación de glóbulos blancos de tipo T o de tipo B. Algunos ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o señalización de citocinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15–desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

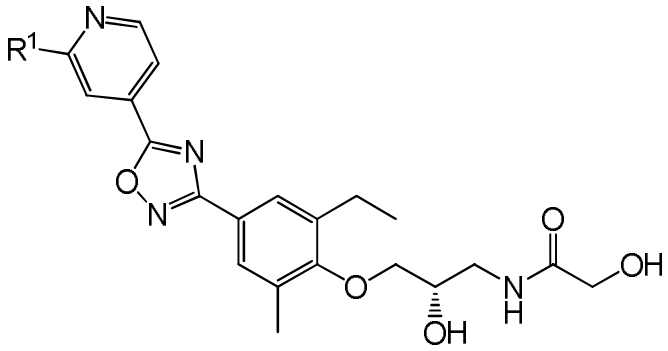
Los efectos ventajosos de los tratamientos inmunosupresores amplios se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye la defensa del sistema inmunológico contra la infección y los tumores malignos. Asimismo, los fármacos inmunosupresores habituales se utilizan a menudo a dosis altas y pueden causar o acelerar el daño del órgano.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la Fórmula (I) que son agonistas para el receptor $S1P_1$/EDG1 acoplado a la proteína G y tienen un efecto inmunomodulador potente y de larga duración que se logra reduciendo el número de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria, o expansión. La reducción de los linfocitos T/B circulantes como resultado del agonismo del receptor $S1P_1$/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación del receptor $S1P_1$/EDG1, hace que dichos compuestos sean útiles para tratar enfermedades inflamatorias no controladas y mejorar la funcionalidad vascular. El documento de la técnica anterior WO 2008/029371 (documento **D1**) divulga compuestos que actúan como agonistas del receptor $S1P_1$/EDG1 y muestran un efecto inmunomodulador tal como se describió anteriormente. Por otro lado, varios informes sugieren que la activación del receptor $S1P_3$ está asociada con la vaso– y broncoconstricción (por ejemplo, Salomone et al. *Brit. J. Pharmacol.* **153** (2008) 140–147; Murakami et al. *Mol. Pharmacol.* **77** (2010) 704–713; Lucke et al. *Cellular Physiology and Biochemistry* **26** (2010) 87–96), el aumento de la presión arterial (por ejemplo, Fryer et al. *PLOS One* **7** (2012) e52985), la reducción de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, Hamada et al. *J. Med. Chem.* **53** (2010) 3154–3168) y la fuga del epitelio pulmonar (por ejemplo, Gon et al. *PNAS* **102** (2005) 9270–9275). Por lo tanto, la selectividad contra el receptor $S1P_3$ se considera una ventaja de un determinado agonista del receptor $S1P_1$ (por ejemplo, Hale et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 3501–3505).

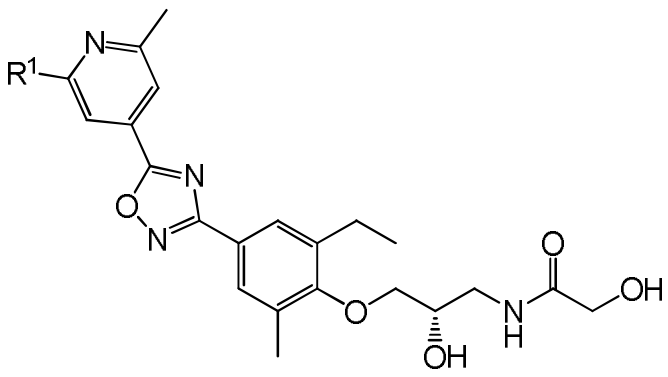
Inesperadamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una actividad reducida en el receptor $S1P_3$ cuando se comparan con los análogos más cercanos divulgados en documento **D1**. Esto resulta a partir de los datos listados en la Tabla 1 y en la Tabla 2. El compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención, por ejemplo, muestra una CE_{50} de 9950 nM para el receptor $S1P_3$ mientras que su análogo más cercano en el documento **D1** (Ejemplo 57 de **D1**) muestra un valor de CE_{50} de 1540 nM. Del mismo modo, el compuesto del Ejemplo 2 es claramente menos potente en el receptor $S1P_3$ en comparación con su análogo más cercano divulgado en el documento **D1** (Ejemplo 101 de **D1**). Además, el Ejemplo 5 de la presente invención es significativamente menos potente en el receptor $S1P_3$ en comparación con su análogo del documento **D1** (S–enantiómero del racemato del Ejemplo 22 de **D1**), y esto mismo ocurre con los compuestos de los Ejemplos 7 y 8 y sus correspondientes análogos en el documento **D1** (Ejemplo 204 y Ejemplo 233, respectivamente, de **D1**).

Tabla 1:



Ejemplo	R^1	CE_{50} [nM]	
		$S1P_1$	**$S1P_3$**
1	etilo	2,1	9950
2	n–propilo	0,7	1120
3	isopropilo	0,3	3940
4	n–butilo	1,8	700
5	isobutilo	0,2	757
6	isopentilo	5,1	2600
7	pent–3–ilo	0,1	1340
8	ciclopentilo	0,1	736

Tabla 2:



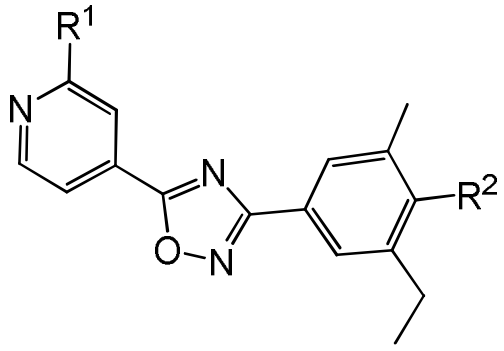
Análogo Más Cercano en D1	R^1	CE_{50} [nM]	
		$S1P_1$	$S1P_3$
al Ejemplo 1 (Ejemplo 57 de **D1**)	etilo	0,3	1540
al Ejemplo 2 (Ejemplo 101 de **D1**)	n–propilo	0,4	310
al Ejemplo 5 (S–enantiómero del Ejemplo 22 de **D1**)	isobutilo	0,1	33
al Ejemplo 7 (Ejemplo 204 de **D1**)	pent–3–ilo	0,2	44
al Ejemplo 8 (Ejemplo 233 de **D1**)	ciclopentilo	0,2	47

Tomados en conjunto, los datos presentados en la Tabla 1 y 2 demuestran claramente que, con respecto a la actividad reducida en el receptor $S1P_3$, los derivados de piridina de la presente invención son superiores a los correspondientes análogos de 2–metil–piridina divulgados en el documento **D1**, independientemente de la naturaleza del sustituyente $\mathbf{R^1}$ de los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con fármacos habituales que inhiben la activación de células T, para proporcionar una nueva terapia inmunomoduladora con una propensión reducida a las infecciones cuando se compara con la terapia inmunosupresora estándar. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales para proporcionar, por un lado, una actividad inmunomoduladora efectiva mientras que, por otro lado, reduce el daño orgánico final asociado con dosis más altas de fármacos inmunosupresores estándares. La observación de una función mejorada de la capa celular endotelial asociada con la activación del receptor $S1P_1$/EDG1 proporciona beneficios adicionales de los compuestos para mejorar la función vascular.

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para los receptores humanos $S1P_1$/EDG1 y $S1P_3$/EDG3 receptores son conocidas en la técnica y se publican, por ejemplo, en: 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; Yamaguchi F., Tokuda M., Hatase O., Brenner S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **227** (1996), 608–614; An S., Bleu T., Huang W., Hallmark O.G., Coughlin S.R., Goetzl E.J., *FEBS Lett.* **417** (1997), 279–282. La potencia y la eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) se evaluaron a través de un ensayo GTPγS para determinar los valores de CE_{50} y midiendo los linfocitos circulantes en la rata después de la administración oral, respectivamente (véanse en la parte experimental).

i) En una primera realización, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

$\mathbf{R^1}$ representa alquilo $C_{2–5}$, preferentemente en el que el átomo de carbono que está unido al anillo de piridina porta al menos un átomo de hidrógeno, o ciclopentilo; y

$\mathbf{R^2}$ representa $–OCH_2–CH(OH)–CH_2–NHCO–CH_2OH$.

ii) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la realización i), en el que **R^1** representa etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, isopentilo, pent–3–ilo, o ciclopentilo.

iii) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la realización i), en el que **R^1** representa n–propilo, isopropilo, isobutilo, o ciclopentilo.

iv) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la realización i), en el que **R^1** representa ciclopentilo.

v) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv), en el que el estereocentro del grupo **R^2** $–OCH_2–CH(OH)–CH_2–NHCO–CH_2OH$ está en la configuración S.

El término alquilo **$C_{2–5}$** significa grupos alquilo de cadena saturada, ramificada o lineal con dos a cinco átomos de carbono.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, los compuestos de la Fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida para un experto en la técnica.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entiende que la forma plural también significa un único compuesto, sal, o similar.

Cualquier referencia en la presente invención, anterior o posterior, a un compuesto de la Fórmula (I) debe entenderse que se refiere también a sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la Fórmula (I), según corresponda y sea conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto de la invención y que muestran efectos toxicológicos mínimos no deseados. Dichas sales incluyen sales de adición inorgánicas u orgánicas y/o básicas en función de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto de la invención. Como referencia véase, por ejemplo “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley–VCH, 2008 y ‘Pharmaceutical Salts and Co–crystals’, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

La presente invención incluye, además, compuestos de la Fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente ^2H (deuterio), que son compuestos idénticos a los compuestos de la Fórmula (I), excepto que uno o más átomos han sido reemplazados cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Los compuestos de la Fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente ^2H (deuterio) y las sales de los mismos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica lo que resulta, por ejemplo, en el aumento de la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, o puede conducir a la inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450 lo que resulta, por ejemplo, en un mejor perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de la Fórmula (I) no están marcados isotópicamente, o están marcados sólo con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de la Fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos de la Fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar de forma análoga a los métodos que se describen a continuación, pero utilizando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

Los ejemplos de compuestos de piridina de acuerdo con la fórmula (I) se seleccionan de:

(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–etilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–propilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopropilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–butilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isobutilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–pentan–3–il)–piridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida; y
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–ciclopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como, especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o por inhalación), y son adecuados para disminuir el número de linfocitos circulantes y para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) combinando los compuestos de la Fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma galénica de administración junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y farmacéuticamente aceptables y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

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

Dichas enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado y para prevenir/tratar con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados, tejidos o células; enfermedades de injerto contra el huésped provocadas por el trasplante; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico; síndrome antifosfolípido; tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; esclerosis múltiple; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveítis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki; uveo–retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; vasculopatía crónica del injerto; enfermedades autoinmunes post–infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel; 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 de la córnea; leucoma corneal; pénfigo ocular; úlcera de Mooren; queratitis ulcerativa; escleritis; oftalmopatía de Graves; síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada; sarcoidosis; alergias al polen; enfermedad obstructiva reversible de la vía aérea; asma bronquial; asma alérgica; asma intrínseca; asma extrínseca; asma causada por polvo; asma crónica o inveterada; asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias; bronquiolitis; bronquitis; endometriosis; orquitis; úlceras gástricas; enfermedades intestinales isquémicas; enfermedades inflamatorias del intestino; enterocolitis necrotizante; lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas; enfermedad celíaca; proctitis; gastroenteritis eosinofílica; mastocitosis, enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis; aterosclerosis; 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 hemolítico–urémico; 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 células rojas; anemia aplásica; anemia hipoplásica; púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; agranulocitosis; anemia perniciosa; anemia megaloblástica; aneritroplasia; osteoporosis; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; dermatomiositis; leucoderma vulgaris; ictiosis vulgaris; sensibilidad fotoalérgica; linfoma cutáneo de células T; poliarteritis nodosa; corea de Huntington; corea de Sydenham; miocardosis; miocarditis; esclerodermia; granuloma de Wegener; síndrome de Sjogren; adiposis; fascitis eosinofílica; lesiones de la encía; periodonto; hueso alveolar, sustancia ósea dentaria; alopecia androgenética o alopecia senil; distrofia muscular; pioderma; síndrome de Sezary; hipofisitis; insuficiencia suprarrenal crónica; enfermedad de Addison; lesión por isquemia–reperfusión de órganos que se produce en la preservación; shock endotóxico; colitis pseudomembranosa; colitis causada por fármacos o radiación; insuficiencia renal aguda isquémica; insuficiencia renal crónica; cáncer de pulmón; tumor maligno de origen linfoide; leucemias linfocíticas agudas o crónicas; linfoma; enfisema pulmonar; catarata; siderosis; retinitis pigmentosa; degeneración macular senil; cicatrización del vítreo; quemadura de la córnea por álcalis; dermatitis eritematosa; dermatitis bullosa; dermatitis por cemento; gingivitis; periodontitis; sepsis; pancreatitis; enfermedad arterial periférica; carcinogénesis; tumores sólidos cancerosos; metástasis de carcinoma; hipobaropatía; hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; colangitis esclerosante; resección parcial del hígado; necrosis hepática aguda; cirrosis; cirrosis alcohólica; insuficiencia hepática; insuficiencia hepática fulminante; insuficiencia hepática de inicio tardío; e insuficiencia hepática "aguda sobre crónica".

Las enfermedades o trastornos preferidos a tratar y/o prevenir 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 de injerto contra el huésped provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, y uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica; asma; diabetes tipo I; enfermedades autoinmunes post–infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post–infecciosa; y cánceres sólidos y metástasis tumoral.

Las enfermedades o trastornos particularmente preferidos a tratar y/o prevenir con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos trasplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra el huésped provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica. Muy preferentemente, las enfermedades o trastornos a tratar y/o prevenir con los compuestos de la Fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en esclerosis múltiple y psoriasis.

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

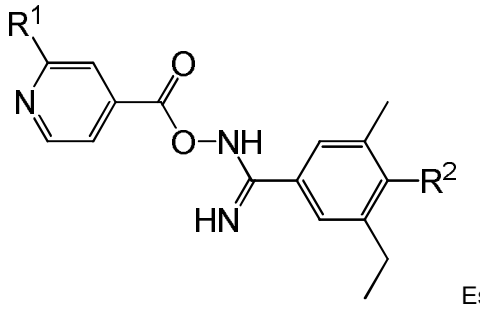
Además, los compuestos de la Fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y trastornos mencionados en la presente invención. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en inmunosupresores, corticosteroides, AINE, ´fármacos citotóxicos, inhibidores de las moléculas de adhesión, citocinas, inhibidores de citocinas, antagonistas de receptores de citocinas y receptores de citocinas 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 enfermedades y trastornos mencionados en la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser fabricados por los métodos proporcionados a continuación, por los métodos proporcionados en los Ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

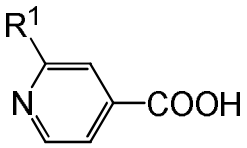
Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones explicadas a continuación. Sólo se describen algunas de las posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de la Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 1 en un disolvente tal como tolueno, piridina, DMF, THF, dioxano, DME, etc., a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas en presencia o ausencia de auxiliares tales como ácidos (por ejemplo, TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo, NaH, NaOAc, Na_2CO_3, K_2CO_3, NEt_3, etc.), sales de tetraalquilamonio, o agentes removedores de agua (por ejemplo, cloruro de oxalilo, un anhídrido de ácido carboxílico, $POCl_3$, PCl_5, P_4O_{10}, tamices moleculares, reactivo de Burgess, etc.) (Bibl.: 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).

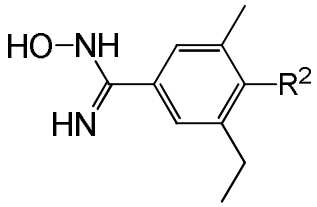


Estructura 1

Los compuestos de la Estructura 1 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 2 con un compuesto de la Estructura 3 en un disolvente tal como DMF, THF, DCM, etc., en presencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, CDI, etc., y en presencia o ausencia de una base tal como NEt_3, DIPEA, NaH, K_2CO_3, etc. (Bibl.: por ejemplo, A. Hamze, JF Hernández, P. Fulcrand, J. Martínez, *J. Org. Chem.* **68** (2003), 7316–7321; y la bibliografía mencionada anteriormente).

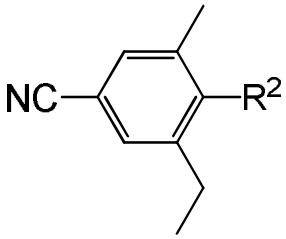


Estructura 2

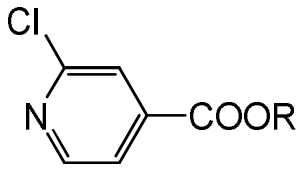


Estructura 3

Los compuestos de la Estructura 3 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 4 con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como MeOH, EtOH, piridina, etc., en presencia o ausencia de una base tal como Na_2CO3, K_2CO_3, ter–butilato de potasio, NEt_3, etc. (Bibl.: por ejemplo, E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899–905, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., EE.UU.)).



Estructura 4



Estructura 5

Los compuestos de la Estructura 2 se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido 2–cloro–isonicotínico o un éster adecuado derivado del mismo (Estructura 5, en la que R representa, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc.) con dialquil–Zn, un reactivo de halógeno alquil–Zn o cicloalquil–Zn en condiciones de Negishi (Bibl.: por ejemplo, H. Matsushita, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **47** (1982), 4161–4165), con un reactivo de Grignard de alquilo o cicloalquilo apropiado, por ejemplo, en presencia de $Fe(acac)_3$ en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, NMP, etc., o combinaciones de los mismos, a temperaturas que varían de –78 a 25ºC en condiciones de Fürstner (Bibl.: por ejemplo, A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002), 13856–13863; A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **114** (2002), 632–635) o con un derivado de 1–alquenilo o cicloalquen–1–il–boro (Bibl.: por ejemplo, F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **67** (2002), 4968–4971) en condiciones de acoplamiento de Suzuki (Bibl.: por ejemplo, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013–2030). En el caso de que se utilicen derivados de boro 1–alquenilo para introducir el marco de carbono de **R**[1], es necesario un paso de hidrogenación posterior para establecer el grupo alquilo o cicloalquilo deseado. Por último, en el caso de que se utilice un éster de ácido piridina–4–carboxílico en los pasos descritos anteriormente, la hidrólisis del éster en condiciones de reacción básicas o ácidas proporciona el compuesto deseado de la Estructura 2.

Siempre que se obtienen los compuestos de la Fórmula (I) en forma de mezclas de estereoisómeros, tales como especialmente los enantiómeros, los estereoisómeros se pueden separar utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como la columna Daicel ChiralPak AD–H (5 □m), una columna Daicel ChiralCel OD–H (5 □m), una columna Daicel ChiralCel OD (10 □m), una columna Daicel ChiralPak IA (5 □m), una columna Daicel ChiralPak IB (5 □m), una columna Daicel ChiralPak IC (5 □m), o una columna (R,R)–Whelk–01 (5 □m). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una base tal como NEt_3 y/o dietilamina o de un ácido tal como TFA) y el eluyente B (heptano).

Parte Experimental

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

Todas las temperaturas se expresan en ºC. Los compuestos se caracterizan por **^{1}H–NMR** (300 MHz) o **^{13}C–NMR** (75 MHz) (Varian Oxford; los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, br = amplio, las constantes de acoplamiento se expresan en Hz); por LC**–MS** (Finnigan Navigator con la Bomba Binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB–AQ, 5 □m, 120 Å, gradiente: 5–95 % de MeCN en agua, 1 min, con 0,04 % de TFA, flujo: 4,5 ml/min, t_R se expresa en min; por **TLC** (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F_{254}); o por punto de fusión. Los compuestos se purifican por HPLC prep. (columna: X–terra RP18, 50x19 mm, 5 □m, gradiente: 10–95 % de MeCN en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o por MPLC (bomba Labomatic MD–80–100, detector lineal UVIS–201, columna: 350x18 mm, Labogel–RP–18–5s–100, gradiente: 10 % de MeOH en agua a 100 % de MeOH).

Abreviaturas (tal como se utilizan en la presente invención):

ac.	acuoso
BSA	albúmina de suero bovino
Reactivo de Burgess	hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil trietilamonio
CC	cromatografía en columna
CDI	diimidazol carbonilo
DCC	N, N'–diciclohexil carbodiimida
DCM	diclorometano
DEAD	dietil–diazodicarboxilato
DIPEA	base de Hüning, dietilisopropilamina
DME	1,2–dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	acetato de etilo
EDC	N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etil–carbodiimida
Et	etilo
EtOH	etanol
$Fe(acac)_3$	complejo de hierro(III) y acetilacetona
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de O–(benzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio
HEPES	ácido 4–(2–hidroxietil)–1–piperazinaetanosulfónico
HOBt	1–hidroxi–benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC–HRMS	cromatografía líquida – espectrometría de masas de alta resolución
LC–MS	cromatografía líquida – espectrometría de masas
Bibl.	bibliografía
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de media presión
NaOAc	acetato de sodio
NEt_3	trietilamina
NMP	1–metil–2–pirrolidona
org.	orgánico
PPh_3	trifenilfosfina
prep.	preparativa
cuant.	cuantitativo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
S1P	esfingosina 1–fosfato
TBTU	tetrafluoroborato de 2–(1H–benzotriazol–1–il)–1,2,3,3–tetrametiluronio
ter.	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
t_R	tiempo de retención

Preparación de Compuestos Intermediarios

N–((S)–3–[2–Etil–4–(N–hidroxicarbamimidoil)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida

a) A una solución enfriada con hielo de H_2SO_4 (150 ml) en agua (250 ml) se agrega 2–etil–6–metilanilina (15,0 g, 111 mmoles). La solución se trata con hielo (150 g) antes de agregar por goteo una solución de $NaNO_2$ (10,7 g, 155 mmoles) en agua (150 ml) y hielo (50 g). La mezcla se agita a 0°C durante 1 h. Se agrega 50 % de H_2SO_4 ac. (200 ml) y la agitación continúa a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 9:1 para proporcionar 2–etil–6–metil–fenol (8,6 g, 57 %) en forma de un aceite de color carmesí; LC–MS: t_R = 0,89 min; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,03–6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J =7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

b) Una solución de 2–etil–6–metil fenol (200 g, 1,47 mol) y hexametilen tetraamina (206 g, 1,47 mol) en ácido acético (1600 ml) y agua (264 ml) se calienta hasta reflujo. El condensado se elimina utilizando un aparato Dean–Stark hasta que se recolectan aproximadamente 1200 ml de condensado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua (1000 ml). La suspensión espesa se filtra y el sólido recolectado se seca

a 60°C al vacío (10 mbar) para proporcionar 3–etil–4–hidroxi–5–metil–benzaldehído (191 g, 79 %) en forma de un sólido de color anaranjado; LC– MS: t_R = 0,86 min, $[M+1+CH_3CN]^+$ = 206,27; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 9,84 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 4,64 (s br, 1 H), 2,71 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

c) Una solución de 3–etil–4–hidroxi–5–metil–benzaldehído (5,32 g, 32,4 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (3,38 g, 48,6 mmoles) en NMP (35 ml) se agita durante 3 h a 80°C bajo irradiación de microondas (300 W, enfriamiento continuo, A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265–13268). La mezcla se diluye con agua y se extrae dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavan con 2 N HCl ac., solución ac. de $NaHCO_3$ y salmuera. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y concentran. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 3:2 para proporcionar 3–etil–4–hidroxi–5–metil–benzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,80 g, 92 %); LC–MS: t_R = 0,90 min; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 2 H).

d) A una solución de 3–etil–4–hidroxi–5–metil–benzonitrilo (5,06 g, 31,4 mmoles) en THF (80 ml) se agregan PPh_3 (9,06 g, 34,5 mmoles) y (R)–glicidol (2,29 ml, 34,5 mmoles). La mezcla se enfría hasta 0°C antes de agregar DEAD en tolueno (15,8 ml, 34,5 mmoles). La mezcla se agita durante 18 h mientras se calienta hasta rt. El disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 7:3 para proporcionar (S)–3–etil–5–metil–4–(oxiran–2–ilmetoxi)benzonitrilo (5,85 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo; LC–MS: t_R = 0,96 min, $[M+42]^+$ = 259,08; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 7,38 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,12–4,19 (m, 1 H), 3,73–3,80 (m, 1 H), 3,36–3,42 (m, 1 H), 2,90–2,96 (m, 1 H), 2,68–2,77 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

e) El compuesto (S)–3–etil–5–metil–4–(oxiran–2–ilmetoxi)benzonitrilo (5,85 g, 26,9 mmoles) se disuelve en 7 N NH_3 en metanol (250 ml) y la solución se agita a 65°C durante 18 h. El disolvente se evapora para proporcionar (S)–4–(3–amino–2–hidroxipropoxi)–3–etil–5–metilbenzonitrilo en bruto (6,23 g, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo; LC–MS: t_R = 0,66 min, $[M+1]^+$ = 235,11; RMN ^1H (D_6–DMSO): δ 7,54 (s, 2 H), 4,96 (s br, 1 H), 3,77–3,83 (m, 1 H), 3,68–3,77 (m, 2 H), 2,59–2,75 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 1,58 (s br, 2 H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

f) A una solución de (S)–4–(3–amino–2–hidroxipropoxi)–3–etil–5–metilbenzonitrilo (6,23 g, 26,6 mmoles) se agregan ácido glicólico (2,43 g, 31,9 mmoles), HOBt (4,31 g, 31,9 mmoles), y clorhidrato de EDC (6,12 g, 31,9 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$), se filtran y concentran. El producto en bruto se purifica por CC con DCM que contiene 8 % de metanol para proporcionar (S)–N–[3–(4–ciano–2–etil–6–metil–fenoxi)–2–hidroxi–propil]–2–hidroxi–acetamida (7,03 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo; LC–MS: t_R = 0,74 min, $[M+1]^+$ = 293,10; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,69 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,48–3,56 (m, 3 H), 3,70–3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, br, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

g) A una solución de (S)–N–[3–(4–ciano–2–etil–6–metil–fenoxi)–2–hidroxi–propil]–2–hidroxi–acetamida (19,6 g, 67 mmoles) en metanol (500 ml) se agrega clorhidrato de hidroxilamina (9,32 g, 134 mmoles) y $NaHCO_3$ (11,3 g, 134 mmoles). La suspensión resultante se agita a 65°C durante 18 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en agua (20 ml) y EA (300 ml). La fase ac. se separa y se extrae tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, concentran y secan para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,9 g, 87 %); LC–MS: t_R = 0,51 min, $[M+1]^+$ = 326,13; RMN ^1H (D_6–DMSO): δ 1,17 (t, *J* 7,4Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (q, *J* 7,4Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s br, 1 H), 5,58 (s br, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (s br, 1H).

Ácido 2–etilisonicotínico

El compuesto del título se prepara en forma de sal clorhidrato de forma análoga al ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico; LC–MS: t_R = 0,22 min, $[M+1]^+$ = 152,13; RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,68 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (dd, J_1 = 5,3 Hz, J_2 = 1,3 Hz, 1 H), 2,98 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

Ácido 2–propilisonicotínico

El compuesto del título se prepara en forma de sal clorhidrato de forma análoga al ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico; LC–MS: t_R = 0,20 min, $[M+1]^+$ = 166,10. 2–Propilisonicotinato de metilo: LC–MS: t_R = 0,43 min, $[M+1]^+$ = 180,33; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (dd, J_1 = 5,1 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,82–2,87 (m, 2 H), 1,73–1,84 (m, 2 H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

Ácido 2–Isopropilisonicotínico

El compuesto del título se prepara en forma de sal clorhidrato de forma análoga al ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico; LC–MS: t_R = 0,18 min, $[M+1]^+$ = 166,09; RMN ^1H (D_7–DMF):. δ 8,49 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H),

7,74 (dd, J_1 = 4,9 Hz, J_2 = 1,1 Hz, 1 H), 2,99–3,08 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6 H).

Ácido 2–Butilisonicotínico

El compuesto del título se prepara en forma de sal clorhidrato de forma análoga al ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico; LC–MS: t_R = 0,32 min, $[M+1]^+$ = 180,37; RMN ^{1}H (D_7–DMF): δ 8,98 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,30 (dd, J_1 = 5,8 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 1 H), 3,28–3,34 (m, 2 H), 1,83–1,93 (m, 2 H), 1,36–1,48 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

Ácido 2–isobutilisonicotínico

a) A una solución de ácido 2–cloroisonicotínico (5,00 g, 31,7 mmoles) en tolueno se agrega di–ter. butilacetal de N,N–dimetilformamida (17,9 g, 79,3 mmoles). La mezcla se agita a 90°C durante 20 h. La mezcla se concentra, se filtra y el filtrado se diluye con EA y se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y concentra. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 5:1 para proporcionar 2–cloroisonicotinato de ter–butilo (2,23 g, 33 %) en forma de un aceite incoloro; LC–MS: t_R = 0,98 min; $[M+1+CH_3CN]^+$ = 255,31.

b) En atmósfera de argón, a una solución de 2–cloroisonicotinato de ter–butilo (2,23 g, 10,4 mmoles) en THF (50 ml) se agrega $Fe(acac)_3$ (405 mg, 1,15 mmol) y a continuación NMP (1,45 g, 14,6 mmoles). La mezcla se enfría hasta –75°C antes de agregar cloruro de isobutilmagnesio (8 ml de una solución 2 M en THF). La mezcla se agita a –75°C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se templa agregando agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$), se filtra y concentra. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 4:1 para proporcionar 2–isobutilisonicotinato de ter–butilo (630 mg, 26 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; LC–MS: t_R = 0,82 min; $[M+1]^+$ = 236,39.

c) Una mezcla de 2 isobutilisonicotinato de ter–butilo (630 mg, 2,68 mmoles) en 25 % de HCl ac. (10 ml) se agita a 60°C durante 20 h. La mezcla se concentra y se seca a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (640 mg, cuant.) en forma de sal clorhidrato; LC–MS: t_R = 0,47 min, $[M+1]^+$ = 180,09; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 8,88 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (dd, J_1 = 5,9 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,14–2,24 (m, 1 H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ácido 2–isopentilisonicotínico

El compuesto del título se prepara de forma análoga al ácido 2–isobutilisonicotínico; 2 isopentilisonicotinato de ter–butilo: LC–MS: t_R = 0,88 min, $[M+1]^+$ = 250,40; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 8.64 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,82–2,91 (m, 2 H), 1,57–1,70 (m, 12 H), 0,97 (d, J = 5,6 Hz, 6 H). Compuesto del título: LC–MS: t_R = 0,58 min, $[M+1]^+$ = 194,30.

Ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico

A una solución de metil 2–cloroisonicotinato (4,59 g, 26,7 mmol) en dioxano seco (120 ml) se agrega Pd(dppf) (2,18 g, 2,67 mmoles) en atmósfera de argón. A esta suspensión de color rojo–marrón se agrega Zinc 3–pentilo (11,6 g, 53,5 mmoles, 107 ml de una solución 0,5 M en THF) y la mezcla se agita a 100°C durante 18 h. La solución de color negro se enfría a rt, se diluye con EA (200 ml) y se lava con agua (100 ml) y HCl ac. 2 N. Los lavados se extraen cuatro veces con DCM (4x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$), se filtran y concentran. El producto en bruto se purifica mediante MPLC sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EA en heptano para proporcionar 2–(pentan–3–il)isonicotinato (1,15 g, 21 %) en forma de un aceite de color amarronado que contiene un pequeño porcentaje de 2–(pentan–2–il)isonicotinato de metilo; LC–MS: t_R = 0,62 min; $[M+1]^+$ = 208,30. Este material se disuelve en THF (30 ml) y 25 % de HCl ac. (25 ml) y la mezcla se agita a 70°C durante 18 h antes de concentrarse y secarse para proporcionar el compuesto del título (467 mg, 37 %) en forma de un sólido de color beige; LC–MS: t_R = 0,35 min, $[M+1]^+$ = 194,28; RMN ^{1}H (CD_3OD): δ 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 2,74–2,84 (m, 1 H), 1,71–1,91 (m, 4 H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 6 H).

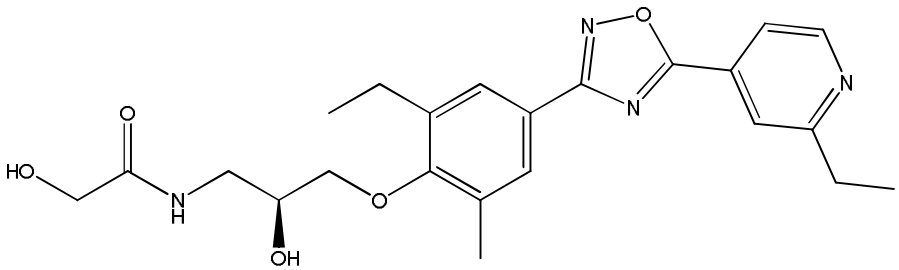
Ácido 2–ciclopentilisonicotínico

El compuesto del título se prepara en forma análoga al ácido 2–(pentan–3–il)isonicotínico; LC–MS: t_R = 0,42 min, $[M+1]^+$ = 192,28; RMN ^{1}H (CD_3): δ 8,93 (s, 1 H), 8,17–8,37 (m, 2 H), 3,77–3,91 (m, 1 H), 2,36–2,48 (m, 2 H), 1,80–1,94 (m, 4 H), 1,70–1,79 (m, 2 H).

Ejemplos

Ejemplo 1

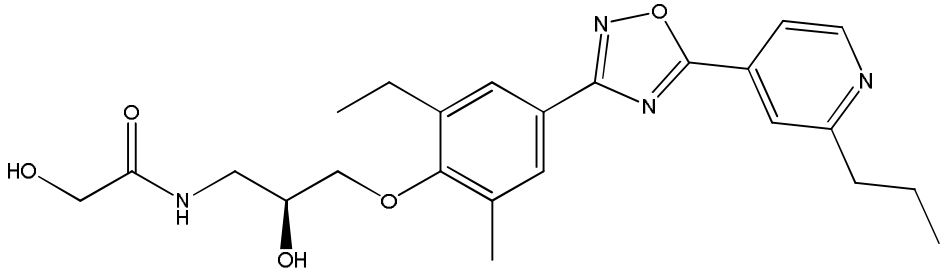
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–etilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



A una solución de N–((S)–3–[2–etil–4–(N–hidroxicarbamimidoil)–6–metil–fenoxi]–2–hidroxi–propil)–2–hidroxi–acetamida (290 mg, 1,60 mmol) en DMF (15 ml) se agrega EDC HCl (307 mg, 1,60 mmoles) y HOBt (216 mg, 1,60 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de agregar ácido 2–etil–isonicotínico (347 mg, 1,07 mmol). La agitación continúa a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se lava dos veces con solución de $NaHCO_3$ ac. sat. (2x10 ml) y salmuera (1x10 ml). El extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$), se filtra y concentra. El residuo restante se disuelve en dioxano (8 ml) y la mezcla se agita a 120°C durante 1 h. La mezcla se concentra y el producto en bruto se purifica por HPLC prep. HPLC (Waters XBridge 10 □m, 75x30 mm ID, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (114 mg) en forma de un sólido de color beige pálido; LC–MS: t_R = 0,63 min, $[M+1]^+$ = 441,23; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,84–7,88 (m, 3 H), 7,20 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,18–4,25 (m, 3 H), 3,90 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 6,3 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, J_1 = 14,1 Hz, J_2 = 6,5 Hz, J_3 = 3,3 Hz, 1 H), 3,72 (s br, 1 H), 3,49–3,58 (m, 1 H), 2,99 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

Ejemplo 2

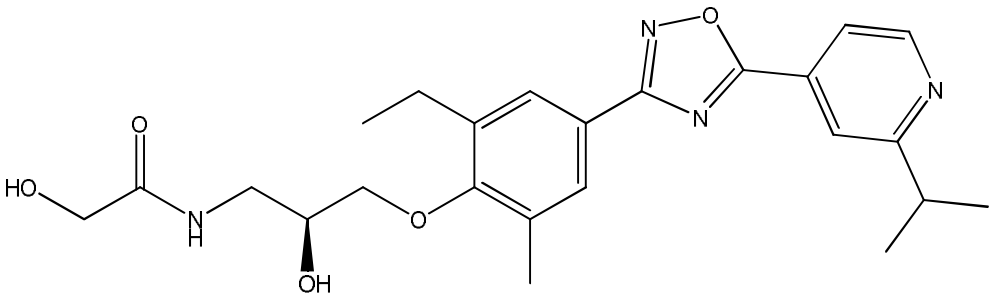
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–propilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Sólido de color beige; LC–MS: t_R = 0,68 min, $[M+1]^+$ = 455,22; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,84–7,89 (m, 3 H), 7,20 (t br, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,18–4,25 (m, 3 H), 3,90 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 4,7 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 6,1 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, J_1 = 14,1 Hz, J_2 = 6,5 Hz, J_3 = 3,0 Hz, 1 H), 3,49–3,58 (m, 1 H), 2,90–2,96 (m, 2 H), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,81–1,91 (m, 2 H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 173,8, 173,7, 168,9, 164,0, 157,4, 150,2, 137,7, 131,7, 131,5, 128,3, 126,6, 122,3, 120,5, 118,7, 74,2, 70,0, 62,1, 42,3, 40,3, 23,0, 22,8, 16,5, 14,8, 13,9.

Ejemplo 3

(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopropilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida

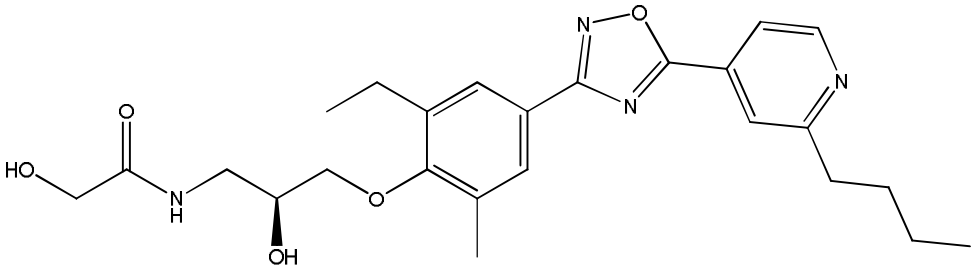


Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Sólido de color beige; LC–MS: t_R = 0,71 min, $[M+1]^+$ = 455,20; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81–7,86 (m, 3 H), 7,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,16–4,24 (m, 3 H), 3,82–3,92 (m, 2 H), 3,78 (ddd, J_1 = 14,0 Hz, J_2 = 6,5 Hz, J_3 = 3,1 Hz, 1 H), 3,48–3,57 (m, 1 H), 3,22 (hept, *J* = 7,0 Hz,

1 H), 2,73 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H), 1,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 174,0, 173,4, 169,04, 168,99, 157,4, 150,2, 137,7, 131,70, 131,67, 128,4, 126,7, 122,4, 118,9, 118,6, 74,1, 70,1, 62,2, 42,3, 36,5, 22,9, 22,5, 16,5, 14,8.

Ejemplo 4

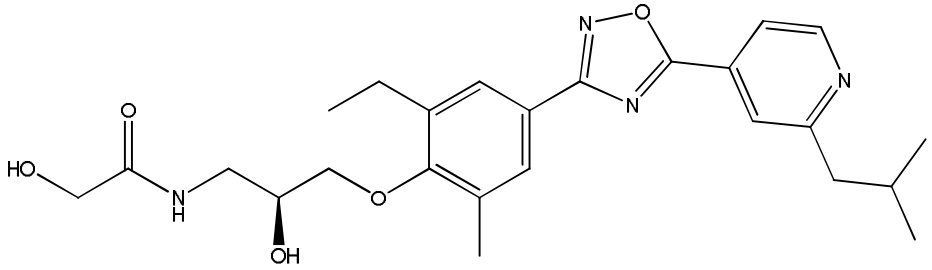
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–butilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Sólido de color beige; LC–MS: t_R = 0,75 min, $[M+1]^+$ = 469,19; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,82–7,89 (m, 3 H), 7,24 (t br, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,18–4,25 (m, 3 H), 3,90 (dd, J_1 = 9,6 Hz, J_2 = 4,7 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 6,1 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, J_1 = 14,2 Hz, J_2 = 6,7 Hz, J_3 = 3,3 Hz, 1 H), 3,49–3,57 (m, 1 H), 3,15 (s br, 2 H), 2,91–2,98 (m, 2 H), 2,74 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,76–1,85 (m, 2 H), 1,40–1,50 (m, 2 H), 1,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 174,0, 173,2, 169,0, 164,3, 157,4, 150,3, 137,7, 131,7, 131,5, 128,4, 126,7, 122,4, 120,5, 118,7, 74,1, 70,2, 62,2, 42,3, 38,1, 31,9, 22,9, 22,5, 16,5, 14,8, 13,9.

Ejemplo 5

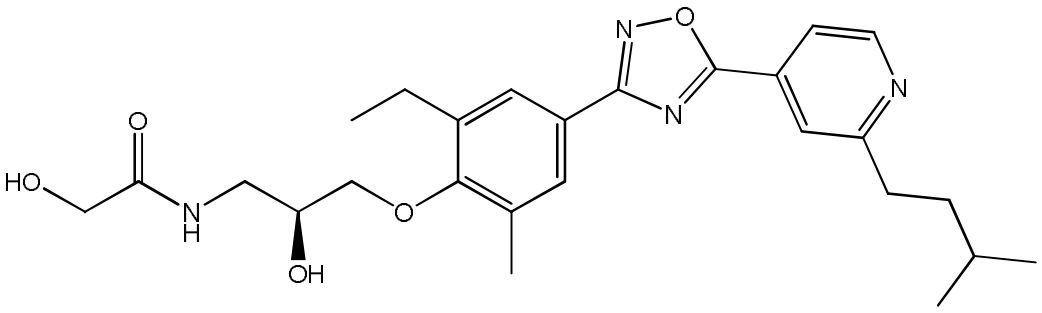
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isobutilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Cera de color beige; LC–MS: t_R = 0,73 min, $[M+1]^+$ = 469,21; RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 8,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,85–7,91 (m, 4 H), 7,14 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,17–4,26 (m, 3 H), 3,76–3,94 (m, 3 H), 3,61 (s br, 1 H), 3,49–3,58 (m, 1 H), 3,28 (s br, 1 H), 2,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,14–2,28 (m, 1 H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 173,9, 173,5, 169,0, 163,4, 157,4, 150,3, 137,7, 131,7, 131,4, 128,4, 126,7, 122,4, 121,2, 118,7, 74,2, 70,1, 62,2, 47,5, 42,3, 29,4, 22,9, 22,4, 16,5, 14,8; LC–HRMS: t_R = 1,78 min, [M+H]/z = 469,2451, encontrado = 469,2446.

Ejemplo 6

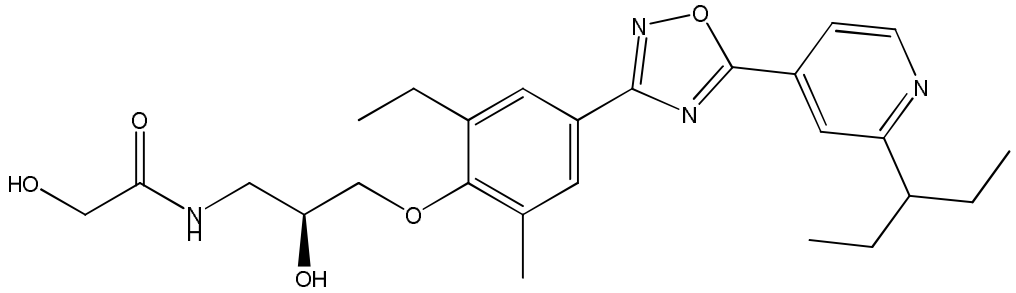
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Sólido de color blanco; LC–MS: t_R = 0,92 min, $[M+1]^+$ = 483,18; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,86–7,90 (m, 3 H), 7,12 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,17–4,26 (m, 3 H), 3,91 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 4,8 Hz, 1 H), 3,77–3,88 (m, 2 H), 3,53 (m, 1 H), 2,93–2,99 (m, 2 H), 2,76 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,83–1,88 (m, 2 H), 1,66–1,76 (m, 1 H), 1,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 173,9, 173,4, 169,0, 164,5, 157,5, 150,3, 137,8, 131,7, 131,6, 128,4, 126,7, 122,4, 120,5, 118,7, 74,1, 70,2, 62,2, 46,4, 42,3, 36,4, 28,0, 22,9, 22,5, 16,5, 14,8.

Ejemplo 7

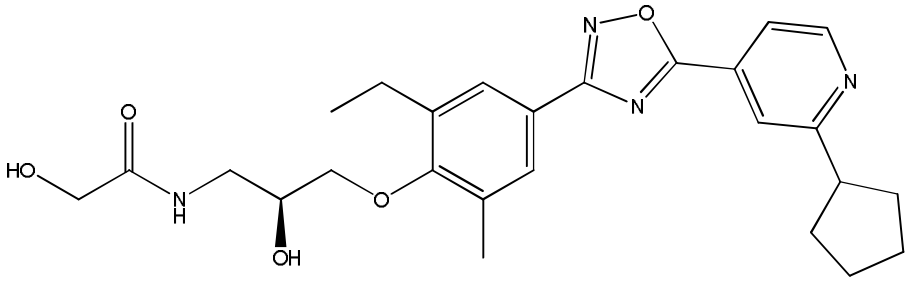
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–pentan–3–il)–piridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Cera de color beige; LC–MS: t_R = 0,80 min, $[M+1]^+$ = 483,27; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,81–7,90 (m, 4 H), 7,45 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,57 (s br, 2 H), 4,16–4,25 (m, 3 H), 3,82–3,92 (m, 2 H), 3,78 (ddd, J_1 = 14,0 Hz, J_2 = 6,5 Hz, J_3 = 3,1 Hz, 1 H), 3,48–3,57 (m, 1 H), 2,68–2,78 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,74–1,87 (m, 4 H), 1,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 6 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 174,1, 173,4, 169,0, 167,2, 157,4, 150,4, 137,7, 131,7, 131,3, 128,4, 126,7, 122,5, 120,5, 118,8, 74,1, 70,1, 62,2, 51,6, 42,3, 28,2, 22,9, 16,5, 14,8, 12,1; LC–HRMS: t_R = 1,93 min, [M+H]/z = 483,2607, encontrado = 483,2601.

Ejemplo 8

(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–ciclopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida



Preparado de forma análoga al Ejemplo 1. Sólido de color blanco; LC–MS: t_R = 0,78 min, $[M+1]^+$ = 481,06; RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,83–7,88 (m, 3 H), 7,25–7,32 (m, 1 H), 4,17–4,25 (m, 3 H), 3,90 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 4,5 Hz, 1 H), 3,85 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 6,0 Hz, 1 H), 3,79 (ddd, J_1 = 14,3 Hz, J_2 = 6,8 Hz, J_3 = 3,3 Hz, 1 H), 3,49–3,58 (m, 1 H), 3,45 (s br, 2 H), 3,29–3,39 (m, 1 H), 2,74 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,13–2,27 (m, 2 H), 1,71–1,97 (m, 6 H), 1,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$): δ 174,1, 173,1, 169,0, 167,5, 157,4, 150,2, 137,7, 131,7, 131,5, 128,4, 126,7, 122,4, 119,5, 118,7, 74,1, 70,2, 62,2, 48,0, 42,3, 33,6, 25,9, 22,9, 16,5, 14,8; LC–HRMS: t_R = 1,90 min, [M+H]/z = 481,2451, encontrado = 481,2450.

Ejemplo 9

Ensayo GTPγS para determinar los valores de CE_{50}

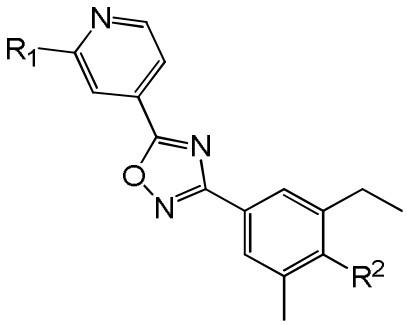
Se llevaron a cabo ensayos de unión GTPγS en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 µl, utilizando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor $S1P_1$humano recombinante o el receptor $S1P_3$ humano. Las condiciones del ensayo son 20 mM de HEPES (Fluka, 54461), 100 mM de NaCl (Fluka, 71378), 5 mM de $MgCl_2$ (Fluka, 63064), 0,1 % de BSA (Calbiochem, 126609), 1 mM de PIB (Sigma, G–7127), 2,5 % de DMSO (Fluka, 41644), 50 pM ^{35}S–GTPγS (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de prueba se disuelven y diluyen en 100 % de DMSO y se incuban previamente a temperatura ambiente durante 30 minutos en 150 µl de la solución tampón del ensayo anterior, en ausencia de ^{35}S–GTPγS. Después de la adición de 50 µl de ^{35}S–GTPγS, el ensayo se incuba durante 1 h a rt. El ensayo se termina por transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) utilizando un recolector

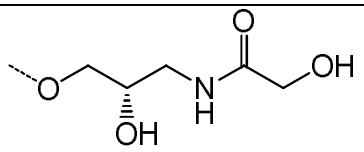
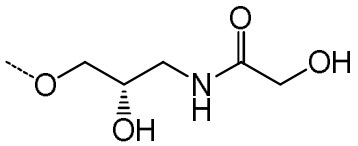
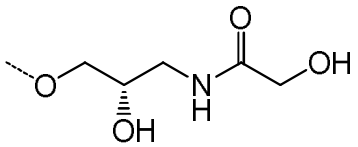
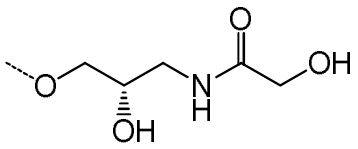
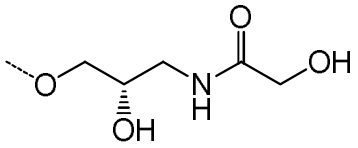
de células de Packard Biosciences, y las placas se lavan con 10 mM de Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 enfriado con hielo (70 %/30 %), se secan, sellan en la parte inferior y, después de la adición de 25 µl de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden #6013621), se sellan en la parte superior. Se mide ^{35}S–GTPγS unida a membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

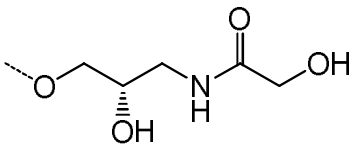
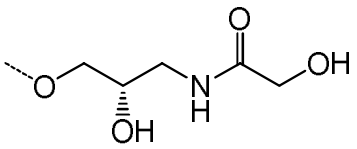
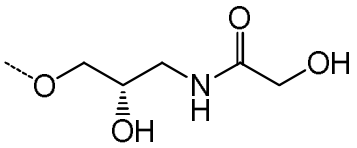
La CE_{50} es la concentración de agonista que induce el 50 % de la unión máxima específica de ^{35}S–GTPγS. La unión específica se determina restando la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unidas a la placa Multiscreen en presencia de 10 mM de S1P. La unión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

Se midieron las actividades agonistas (valores de la CE_{50}) de todos los compuestos ejemplificados y están en el rango de 0,1 a 5,1 nM con un promedio de 1,3 nM en el receptor $S1P_1$. Los valores de la CE_{50} en el receptor $S1P_3$ están en el rango de 700 y 9950 con un promedio de 2641 nM. Las actividades agonistas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3:



Compuesto del Ejemplo	R^1	R^2	CE_{50} [nM]	
			$S1P_1$	$S1P_3$
1	etilo		2,1	9950
2	n–propilo		0,7	1120
3	isopropilo		0,3	3940
4	n–butilo		1,8	700
5	isobutilo		0,2	757

6	isopentilo		5,1	2600
7	pent–3–ilo		0,1	1340
8	ciclopentilo		0,1	736

Ejemplo 10

Evaluación de la Eficacia *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) se evalúa mediante la medición de los linfocitos circulantes después de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de la Fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas. Los animales están alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad, y tienen libre acceso a comida normal para ratas y agua potable. Se recolecta sangre antes y después de 3, 6 y 24 h de la administración del fármaco. La sangre completa se somete a hematología utilizando el sistema hematológico Advia (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

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

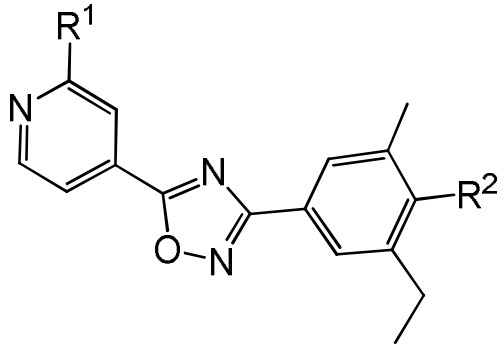
A modo de ejemplo, la Tabla 4 muestra el efecto sobre los recuentos de linfocitos 6 h después de la administración oral de 10 mg/kg de un compuesto de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratados sólo con vehículo. Los recuentos de linfocitos se midieron 6 h después de la administración oral para 2 de 8 compuestos ejemplificados y están en el rango de –71 % a –73 % con un promedio de –72 %.

Tabla 4:

Compuesto del Ejemplo	Recuentos de linfocitos
7	–71 %
8	–73 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

R¹ representa alquilo C_{2-5} o ciclopentilo; y
R² representa $–OCH_2–CH(OH)–CH_2–NHCO–CH_2OH$;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R¹** representa etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, isopentilo, pent–3–ilo, o ciclopentilo o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R¹** representa n–propilo, isopropilo, isobutilo o ciclopentilo, o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R¹** representa ciclopentilo o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el estereocentro del grupo **R²** $–OCH_2–CH(OH)–CH_2–NHCO–CH_2OH$ está en la configuración S, o una sal del mismo.

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

(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–etilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–propilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil–fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopropilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–butilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isobutilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–isopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–pentan–3–il)–piridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida; y
(S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–ciclopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida;

o una sal de dichos compuestos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–ciclopentilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metilfenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)–N–(3–(2–etil–4–(5–(2–etilpiridin–4–il)–1,2,4–oxadiazol–3–il)–6–metil-fenoxi)–2–hidroxipropil)–2–hidroxiacetamida o una sal del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso como medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunológico activado.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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; enfermedades de injerto contra el huésped provocadas por un trasplante de células madre; síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis, tales como tiroiditis de Hashimoto, y uveo–retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis atópica; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunes postinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa; y cánceres sólidos y metástasis tumoral.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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 seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto contra el huésped provocadas por un trasplante de células madre; síndromes autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.