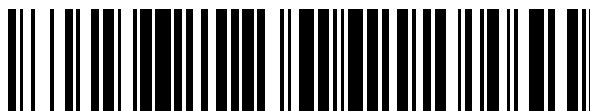


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 776**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 229/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4412</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/166</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/197</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/215</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01)	<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4035</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4409</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05814226 .6**
- 96 Fecha de presentación: **12.12.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1826197**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Derivado de ácido aminocarboxílico y uso medicinal del mismo**

30 Prioridad:  
 13.12.2004 JP 2004360539  
 22.04.2005 JP 2005125740  
 11.08.2005 JP 2005233790

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.04.2012**

73 Titular/es:  
**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:  
**HABASHITA, Hiromu;**  
**KURATA, Haruto y**  
**NAKADE, Shinji**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 378 776 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

Derivado de Ácido Aminocarboxílico y Uso Medicinal del Mismo

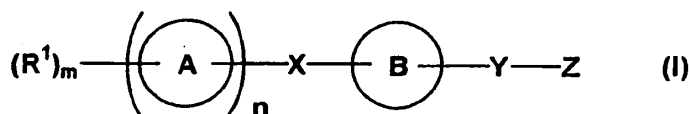
5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto capaz de unirse al receptor de esfingosina-1-fosfato (en lo sucesivo, abreviado como "S1P") que es útil como medicamento y un medicamento que contiene el mismo como ingrediente activo.

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por una fórmula (I):



15

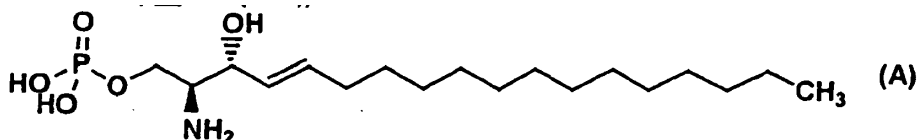
donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se describen más abajo, que es ácido 1-((6-[2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftatenil)metil)-3-azetidincarboxílico; una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo, y

20

(2) un medicamento que contiene el compuesto anterior una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo como ingrediente activo:

**Técnica Anterior**

25 La esfingosina-1-fosfato (S1P) representada por la fórmula (A) es un lípido que es sintetizado por el recambio metabólico intracelular de esfingolípidos o la acción extracelular de la esfingosina quinasa secretora. Se señala que la S1P actúa como un mensajero intercelular e intracelular (Biochem. Pharm., 58, 201 (1999)).



30

Como receptores de S1P, se conocen EDG-1 que es un receptor acoplado a proteína G y sus moléculas análogas, EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8 (también denominadas S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>4</sub>, y S1P<sub>5</sub>, respectivamente). Se denominan familia EDG junto con EDG-2, EDG-4, y EDG-7 que son receptores de ácido lisofosfatídico (LPA). Los receptores de S1P se unen a S1P y liberan señales a las células vía proteína G acoplada a los receptores. Gs, Gi, Gq, y G<sub>12/13</sub> etc. son conocidos como proteínas G a las que se puede acoplar el receptor S1P, y se considera que el receptor está implicado en respuestas tales como el incremento de la proliferación celular, la supresión de la proliferación celular, la inducción de la quimiotaxis celular, y la inhibición de la quimiotaxis celular.

35

40 En cuanto a la acción biológica de S1P, se conocen experimentos in vitro de la inhibición de migración de células de la musculatura lisa o de células cancerosas, agregación plaquetaria, inducción de la quimiotaxis celular, inhibición de la quimiotaxis celular, y similares, y en cuanto a los resultados de los experimentos in vitro, se sabe que S1P muestra efectos de control de la presión arterial, promoción de la angiogénesis, reducción del flujo sanguíneo renal, inhibición de la fibrosis pulmonar, promoción de la recirculación de linfocitos en los órganos linfáticos, y similares. Se considera que estos diversos efectos fisiológicos están mediados por los receptores de S1P que existen en la membrana celular. Sin embargo, apenas se ha aclarado la exclusión de algunos casos cuyos subtipos de receptores de S1P median estos efectos en la práctica.

45

Recientemente, a partir del estudio de ratones con EDG-1 desactivado, se ha indicado encarecidamente que la S1P indujo angiogénesis a través de EDG-1 (J. Clin. Invest., 106, 951 (2000)). Por lo tanto, se sugiere que se utilice un agonista de EDG-1 como agonista para el tratamiento de enfermedades ocasionadas por anangioplasia. Por ejemplo, se utiliza como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades arteriales periféricas tales como arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger, o neuropatía diabética; venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal; disección o aneurisma aórtico, sepsis, enfermedades inflamatorias tales como angiitis, nefritis, o neumonía, diversas enfermedades edematosas implicadas en la isquemia de diversos órganos e incremento de la permeabilidad de la sangre, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, angina, coagulación intravascular diseminada (CID), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo

55

multiorgánico, choque con incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, y similares. Además, el agonista de EDG-1 también se puede utilizar como agente para potenciar la curación de heridas de la córnea, la piel, órganos digestivos, o similares, o, por ejemplo, como agente para la prevención y/o el tratamiento de escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o similares. Adicionalmente, el agonista de EDG-1 también se puede utilizar como un activador preoperatorio, postoperatorio, y/o prognóstico para los vasos sanguíneos que acompañan el trasplante de diversos órganos, por ejemplo, como un activador de la adherencia de órganos trasplantados tales como trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante de piel o trasplante de hígado.

Por otra parte, EDG-6 está localizado y se expresa intensamente en células de los sistemas linfático y hematopoyético incluyendo bazo, leucocitos, glándula linfática, timo, médula ósea, pulmón y similares, lo que sugiere la posibilidad de que EDG-6 esté estrechamente relacionado con los efectos de S1P en el curso de la inflamación o en el sistema inmunitario (Biochem. Biophys. Res. Commun., 268, 583 (2000)).

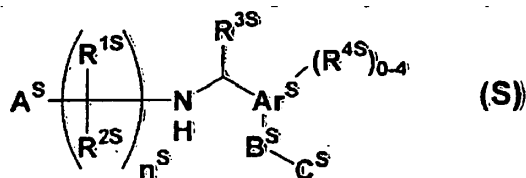
Por otra parte, se sabe que el polipéptido EDG-6 o su homólogo están implicados en la inmunomodulación, antiinflamación y similares en de una manera similar a EDG-1, lo que ocasiona la utilidad potencial de esas sustancias en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, distrofia muscular, y similares), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a fármacos químicos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína), y similares) alergia, y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infecciones, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer y similares), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican la infiltración de linfocitos en un tejido, tales como fallo multiorgánico y lesión por reperfusión después de isquemia, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, y similares.

Sin embargo, se ha sabido que EDG-8 se expresa principalmente en células neuronales, de manera que EDG-8 se puede utilizar para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, Enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica).

De este modo, se ha considerado que un fármaco que actúa sobre EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8 es útil como fármaco preventivo y/o fármaco terapéutico para el rechazo de trasplantes, la abolición del órgano trasplantado, la enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad de injerto contra anfitrión aguda durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, miastenia grave, y distrofia muscular), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a fármacos químicos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína), y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican la infiltración de linfocitos en un tejido, tales como fallo multiorgánico y lesión por reperfusión después de isquemia, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, Enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica), y similares.

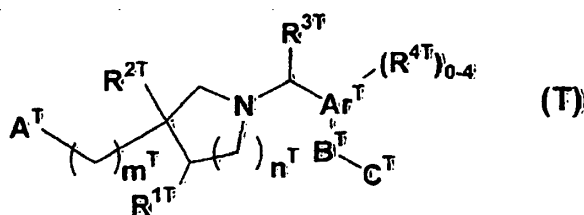
En lo últimos años, se ha informado de que un agonista de EDG-1 es útil como inmunosupresor. Sin embargo, no hay descripción de que el agonista o antagonista de EDG-6 sea útil como inmunosupresor (véase el Documento de Patente 1: documento WO 03/061567).

Por otra parte, se describe que un compuesto representado por la fórmula (S):



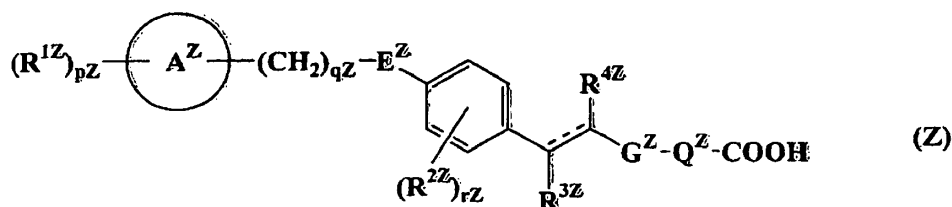
donde Ar<sup>S</sup> representa fenilo o naftilo; A<sup>S</sup> representa carboxi, o similares; n<sup>S</sup> representa 2, 3, o 4; R<sup>1S</sup> y R<sup>2S</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, Alquilo C1-C6 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; R<sup>3S</sup> representa un átomo de hidrógeno o C1-4 alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 hidroxilo o átomos de halógeno; R<sup>4S</sup> representan cada uno independientemente hidroxilo, un átomo de halógeno, carboxi, o similares; C<sup>S</sup> representa alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, fenilo, o similares o C<sup>S</sup> es inexistente; y B<sup>S</sup> representa fenilo, alquilo C5-C16, o similares (únicamente se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un hidrato del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (T):



donde Ar<sup>T</sup> representa fenilo o naftilo; A<sup>T</sup> representa carboxilo, o similares; m<sup>T</sup> representa 0 o 1; n<sup>T</sup> representa 0 o 1; R<sup>1T</sup> y R<sup>2T</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, C1-4 alquilo o fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o similares; R<sup>3T</sup> representa un átomo de hidrógeno, C1-4 alquilo que puede estar sustituido con hidroxilo o un átomo de halógeno, o similares; los R<sup>4T</sup> representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, C1-4 alquilo, C1-3 alcoxi, o similares; C<sup>T</sup> representa alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, fenilo, o similares o C<sup>T</sup> es inexistente; y B<sup>T</sup> representa fenilo, alquilo C5-C16, o similares (únicamente se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos); una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo son útiles como agonistas de EDG-1 (véase el Documento de Patente 2: documento WO 03/062248 y el Documento de Patente 3: documento WO 03/062252).

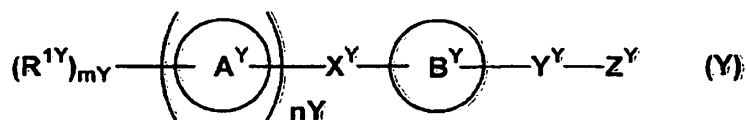
Por otra parte, se describe que un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (Z):



donde R<sup>1Z</sup> representa alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, un átomo de halógeno, nitro, o trifluorometilo; el anillo A<sup>Z</sup> representa un anillo carbocíclico monocíclico C5-C7 o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre; E<sup>Z</sup> representa -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- o -NR<sup>6Z</sup>-, en el que R<sup>6Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C8; R<sup>2Z</sup> representa alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; R<sup>3Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C8; R<sup>4Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C8, o R<sup>2Z</sup> y R<sup>4Z</sup> se pueden tomar juntos para formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; G<sup>Z</sup> representa -CONR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>- o -NR<sup>7Z</sup>CH<sub>2</sub>-, donde R<sup>7Z</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C8, o similares; Q<sup>Z</sup> representa alquileno C1-C4 o similares; p<sup>Z</sup> representa 0 o un número entero de 1 a 5; q<sup>Z</sup> representa un número entero de 4 a 6; r<sup>Z</sup> representa 0 o un número entero de 1 a 4; y

—: representa un enlace sencillo o un enlace doble, un profármaco del mismo, o una sal no tóxica del mismo es conocido como agonista de EDG-1 (véase el Documento de Patente 4: documento WO 02/092068).

Por otra parte, se describe que un compuesto representado por la fórmula (Y):



donde el anillo A<sup>Y</sup> representa un grupo cíclico; el anillo B<sup>Y</sup> representa un grupo cíclico que puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes; X<sup>Y</sup> representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos en el que un átomo en el espaciador se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B<sup>Y</sup> para formar un grupo anular que puede tener uno o varios sustituyentes; Y<sup>Y</sup> representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos en el que un átomo en el espaciador se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B<sup>Y</sup> para formar un grupo anular que puede tener uno o varios sustituyentes; Z<sup>Y</sup> representa un grupo ácido que puede estar protegido; n<sup>Y</sup> representa 0 o 1, donde cuando n<sup>Y</sup> es 0, m<sup>Y</sup> representa 1 y R<sup>1Y</sup> representa un átomo de hidrógeno o a sustituyentes, y cuando n<sup>Y</sup> es 1, m<sup>Y</sup> es 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1Y</sup> representa a sustituyente en el que cuando m<sup>Y</sup> es 2 o más, una pluralidad de R<sup>1Y</sup> son iguales o diferentes entre sí, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo tiene capacidad de unión al receptor de S1P (véase el Documento de Patente 5: documento WO 2005/020882).

Documento de Patente 1: documento WO 03/061567

Documento de Patente 2: documento WO 2003/062248  
 Documento de Patente 3: documento WO 2003/062252  
 Documento de Patente 4: documento WO 2002/092068  
 Documento de Patente 5: documento WO 2005/020882

5 El documento WO 03/061567 describe agonistas selectivos del receptor de S1P1/EDG1. El documento WO 03/062248 describe N-(bencil)aminoalquilcarboxilatos, fosfinatos, fosfonatos y tetrazoles como agonistas del receptor de EDG. El documento WO 03/062252 describe agonistas del receptor de EDG. El documento EP 1391199 describe derivados ácido carboxílico que suscitan agonismo de EDG-1. El documento WO 2004/113330 describe compuestos y composiciones inmunosupresoras. El documento WO 2005/020882 describe compuestos capaces de unirse receptores de S1P.

## Descripción de la Invención

### 15 Problemas a Ser Resueltos por la Invención

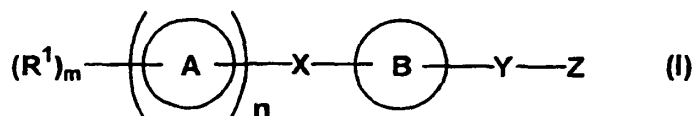
Un inmunosupresor es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, y/o rechazo de trasplantes. Sin embargo, los inmunosupresores y los fármacos terapéuticos para enfermedades autoinmunitarias, que se utilizan en la actualidad, ocasionan graves efectos secundarios con una considerable frecuencia. Además, muchos de los inmunosupresores existentes tienen un efecto de permanencia insuficiente. De este modo, se desea un fármaco novedoso que sea seguro, no tenga efecto sobre enzimas metabólicas, y que tenga suficiente permanencia a largo plazo y menos efectos secundarios como inmunosupresor y fármaco terapéutico para enfermedades autoinmunitarias.

### 25 Medios para Resolver los Problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre compuestos que tienen la capacidad de unirse al receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) útiles como medicamento. Como resultado, inesperadamente, encontraron que los compuestos de la presente invención indicaron un fuerte efecto agonístico con respecto a un receptor de S1P, concretamente, EDG-1 y/o EDG-6. Además, también encontraron que: una parte de los compuestos de la presente invención tenían un efecto agonístico con respecto a EDG-8; esos compuestos de la presente invención redujeron el número de linfocitos en la sangre periférica y expresaron un efecto inmunodepresor; y el efecto inmunodepresor de los compuestos de la presente invención continuó incluso al cabo de 24 horas, pero esto no se puede esperar en absoluto a partir de su actividad in vitro. Adicionalmente, sorprendentemente, se encontró que esos compuestos de la presente invención no tenían efectos secundarios y eran seguros para múltiples especies de animales. De este modo, se ha completado la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a:

40 [1] un compuesto representado por la fórmula (I)



donde un anillo A representa un grupo cíclico,

45 un anillo B representa un grupo cíclico que puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes, X representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos y un átomo de los cuales se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B para formar un anillo que puede tener uno o varios sustituyentes,

50 Y representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos y un átomo de los cuales se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B para formar un anillo que puede tener uno o varios sustituyentes,

Z representa un grupo ácido que puede estar protegido, y n representa 0 o 1, con la condición de que cuando n es 0, m representa 1 y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o a sustituyente, y cuando n es 1, m representa 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1</sup> representa a sustituyente, cuando m es 2 o más, una pluralidad de R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes,

55 que es ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo

[2] el compuesto de acuerdo con el anterior apartado [1], que es ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico.

[3] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el anterior apartado [1] o [2], una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo;

[4] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [3], que es un agonista de EDG-1, un agonista de EDG-6, y/o un agonista de EDG-8;

[5] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [4], que es un agonista de EDG-1;

[6] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [3], que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8;

[7] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [6], donde la enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8 es el rechazo en el trasplante de un órgano, tejidos, y/o células, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, asma, fallo multiorgánico, lesión por isquemia-reperusión, tumores malignos, y/o enfermedad neurodegenerativa;

[8] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [7], donde el rechazo en el trasplante de órganos, tejidos, y/o células es un rechazo en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, vascular, médula, hueso, células de médula ósea, células neuronales, y/o células de los islotes pancreáticos; la enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad del colágeno, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes autoinmunitaria, fibrosis pulmonar, y/o fibrosis hepática, y la enfermedad alérgica es dermatitis atópica, enfermedades por polen, y/o alergias alimentarias;

[9] la composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado [3], que es un agente inmunosupresor y/o un agente que ocasiona linfopenia;

[10] un agente que comprende el compuesto descrito en el anterior apartado [1] o [2], una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo combinado con uno o al menos dos agentes seleccionados del grupo que consiste en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de células T, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo utilizado en la supresión inmunitaria, un agente para el tratamiento del rechazo, un antibiótico, un agente antiviral, y un agente antifúngico;

[11] el uso del compuesto descrito en los anteriores apartados [1] o [2], una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo para la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8;

[12] el uso del compuesto descrito en los anteriores apartados [1] o [2], una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo para la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente que ocasiona linfopenia;

[13] un método para la preparación del compuesto de acuerdo con el anterior apartado [1] o [2], una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo.

En la presente memoria, S1P significa esfingosina-1-fosfato ((2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadec-4-enil-1-fosfato). EDG significa gen de diferenciación endotelial que es un término genérico que incluye de EDG-1 a EDG-8. Entre los EDG, el EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8 (denominados S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>4</sub>, y S1P<sub>5</sub>, respectivamente) son considerados receptores de S1P.

En la presente memoria, un compuesto que tiene la capacidad de unirse a un receptor incluye un agonista, un antagonista, y un agonista inverso. El agonista incluye un agonista completo y un agonista parcial.

En la presente invención, un compuesto preferible que tiene la capacidad de unirse al receptor de S1P es un agonista de EDG-1 que puede tener una actividad agonística contra EDG-6 y/o un agonista de EDG-6 que puede tener una actividad agonística contra EDG-1.

En la presente memoria, los ejemplos de la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 incluyen rechazo de trasplantes, supresión del órgano trasplantado, enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad aguda de injerto contra anfitrión durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, y distrofia muscular), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a fármacos químicos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína)), asma, enfermedades inflamatorias, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican la infiltración de linfocitos en un tejido, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, insuficiencia cardíaca aguda, angina, apoplejía cerebral, traumatismo, enfermedades genéticas, enfermedad arterial periférica tal como arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, sepsis, anginitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, trastorno edematoso, venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de aorta, DIC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo multiorgánico, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, osteoporosis, fibrosis (p. ej., fibrosis pulmonar y fibrosis hepática), neumonía intersticial, hepatitis crónica, cirrosis, insuficiencia renal crónica, y esclerosis de los glomérulos renales. Adicionalmente, el EDG-1 también se refiere a un activador preoperatorio, postoperatorio, y/o pronóstico para los vasos sanguíneos que acompañan el trasplante de diversos

órganos, tejidos, y/o células, por ejemplo, un activador de la adherencia de órganos trasplantados, tejidos, y/o células en el trasplante de corazón, el trasplante renal, el trasplante dérmico, el trasplante de hígado, y similares.

5 En la presente memoria, los ejemplos de la enfermedad relacionada con EDG-8 incluyen enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen todas las enfermedades que implican la desnaturalización del nervio, y no están limitadas por las causas de las enfermedades. Las enfermedades neurodegenerativas de la presente invención también incluyen un trastorno nervioso. Los ejemplos preferibles de las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedades neurológicas centrales tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome parkinsoniano, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis lateral amiotrófica familiar, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington, la ataxia espino-cerebelar, la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, la atrofia olivopontocerebelar, la degeneración cortico-basal, la demencia familiar, la demencia frontotemporal, la demencia senil, la enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, la degeneración striato-nigral, corea y atetosis, distonía, el síndrome de Meige, la atrofia cerebelar cortical tardía, la paraplejia espástica familiar, la enfermedad de las neuronas motoras, la enfermedad de Machado-Joseph, el síndrome de Pick, la disfunción neurológica tras embolia cerebral (p. ej., hemorragia cerebral tal como la hemorragia intracerebral hipertensiva, infarto cerebral tal como la trombosis cerebral y la embolización cerebral, el ataque isquémico transitorio, y la hemorragia subaracnoidea), el trauma cerebroespinal tras disfunción neurológica, enfermedades desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, cerebelitis aguda, y mielitis transversa), tumores cerebrales (p. ej., astrocitoma), infecciones acompañantes de enfermedades cerebrales y medulares (p. ej., meningitis, absceso cerebral, CJD, y demencia por SIDA), y trastornos mentales (p. ej., síndrome de trastorno de integración, trastorno bipolar, enfermedad nerviosa, trastorno psicósomático, y epilepsia). En cuanto a las enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, son más preferibles la enfermedad de Parkinson, el síndrome parkinsoniano, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, y similares. Adicionalmente, los trastornos nerviosos incluyen todas las enfermedades con disfunción neuronal. Esto es, los trastornos generalmente incluyen trastornos reconocidos como síntomas en enfermedades. Los ejemplos del trastorno en la enfermedad de Parkinson o el síndrome parkinsoniano incluyen temblor, rigidez muscular, movimiento lento, alteración del reflejo de posicionamiento, trastorno autónomo, fenómenos de ruborización, trastorno de la marcha, y la manifestación neurológica de la enfermedad de Alzheimer incluye demencia. La esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis lateral amiotrófica familiar incluyen atrofia musculbrum, debilidad muscular, disfunciones de las extremidades superiores, trastornos de la marcha, disartria, disfagia, y trastorno de la respiración.

35 En la presente memoria, el rechazo incluye un rechazo agudo que ocurre en 3 meses, un rechazo crónico que ocurre posteriormente, y la enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad aguda de injerto contra anfitrión durante el trasplante de médula ósea y similares).

40 En la presente memoria, el injerto significa un órgano trasplantado (p. ej., riñón, hígado, corazón, pulmón, e intestino delgado), un tejido trasplantado (p. ej., piel tal como un injerto de piel de grosor total, un injerto epidérmico, un injerto de dermis, y un injerto de Davis; córnea; vasos; médula; hueso; tejido fetal; y similares), o células trasplantadas (p. ej., células de médula ósea, células del tallo hematopoyético, células madre de sangre periférica, células madre de sangre de cordón umbilical, células de los islotes pancreáticos, siendo las células de los islotes de Langerhans parte de las mismas, hepatocitos, células neuronales, y células del epitelio intestinal). En cuanto a los órganos preferibles, se pueden citar riñón, hígado, corazón, y pulmón. En cuanto a los tejidos preferibles, se pueden citar piel, córnea, vasos, médula, y huesos. En cuanto a las células preferibles, se pueden citar células de médula ósea, neuronas, y células de los islotes pancreáticos.

En la presente memoria, "mediado por células T" significa que una célula T participa en uno cualquiera de los procedimientos de formación, exacerbación, y continuación de los trastornos.

50 En la presente memoria, la enfermedad autoinmunitaria incluye colagenosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome nefrótico, nefritis de lupus, síndrome de Sjogren, esclerodermia, miositis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y similares), enfermedad mixta del tejido conectivo, mixedema primario, enfermedad de Addison, anemia hipolástica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, trombopenia autoinmunitaria, diabetes autoinmunitaria (p. ej., diabetes de tipo I), uveítis, enfermedad anti-receptor, miastenia grave, distrofitirotoxicosis muscular, tiroiditis, enfermedad de Hashimoto y similares.

60 En la presente memoria, la enfermedad alérgica incluye dermatitis atópica, rinitis, conjuntivitis, enfermedades por polen, alergias alimentarias, alergia a medicamentos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína), y similares. Como enfermedad alérgica preferible, se pueden citar la dermatitis atópica, las enfermedades por polen, y las alergias alimentarias.

En la presente memoria, el inmunosupresor significa un fármaco que se utiliza principalmente para la prevención y/o el tratamiento del rechazo en trasplante. En cuanto al fármaco, se pueden utilizar, por ejemplo, un antimetabolito, un

agente alquilante, un inhibidor de la activación de células T (es decir, un supresor de la función de las células T), un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un anticuerpo utilizado en la supresión inmunitaria, otros remedios para el rechazo, y similares. Esos fármacos se utilizan clínicamente para las enfermedades autoinmunitarias.

5 En la presente memoria, el agente que ocasiona linfopenia significa un fármaco que tiene, efectos de reducción de linfocitos en la sangre periférica, reducción de linfocitos circulantes, reducción de la cantidad de linfocitos infiltrados, promoción del regreso de linfocitos a un tejido linfático secundario, supresión de la recirculación de linfocitos de los nódulos linfáticos a la sangre, y similares.

10 En la presente memoria, el tejido linfático secundario nódulos linfáticos, placa de Peyer (p. ej., un tejido linfático intestinal), bazo y similares.

15 En la presente memoria, el efecto de promoción del regreso de los linfocitos a un tejido linfático secundario significa promoción de la migración de linfocitos a un tejido linfático secundario, aumento de la separación de linfocitos en un tejido linfático secundario, prolongación del mantenimiento de los linfocitos en un tejido linfático secundario, y similares. A causa de estos efectos, los linfocitos se pueden reducir en un sitio que sufre inflamación o rechazo, o similares. Por otra parte, se puede esperar el efecto de protección de los linfocitos en la sangre periférica durante la terapia del cáncer. El efecto de protección de los linfocitos en la sangre periférica durante la terapia del cáncer significa un efecto de regreso preliminar de los linfocitos de la sangre periférica a un tejido linfático secundario antes de la terapia del cáncer (en particular, quimioterapia, radioterapia, etc.) para de ese modo proteger los linfocitos. Este efecto incluye la protección de linfocitos en una etapa pre-trasplante de la administración de una gran cantidad de un agente anticanceroso. Se sabe que el tratamiento del cáncer por medio de quimioterapia, o similares con el uso de un agente anticanceroso está acompañado de graves efectos secundarios tales como la hipofunción de las células hematopoyéticas, proporcionando de ese modo un paciente infectable. Tales efectos secundarios pueden ser reducidos por la función anteriormente descrita.

25 El compuesto de la presente invención se puede utilizar como fármaco anti-rechazo y similares con un efecto preventivo de la infección bacteriana, por ejemplo, puesto que el compuesto que tiene un efecto linfopénico no disminuye todos los linfocitos en el organismo.

30 En la presente memoria, el efecto secundario implicado en el uso de un inmunosupresor significa un trastorno renal, un trastorno hepático, una infección, un linfoma, un trastorno circulatorio tal como bradicardia o hipertensión, diarrea, emesis, alopecia, hirsutismo, hiperlipidemia, un trastorno respiratorio, un trastorno del sistema nervioso central, y la influencia sobre el peso de un órgano.

35 En la presente memoria, un "grupo cíclico" significa un "anillo carbocíclico" o un "anillo heterocíclico".

40 En la presente memoria, un "anillo carbocíclico" hace referencia a un "anillo carbocíclico C3-C15", por ejemplo. Un "anillo carbocíclico C3-C15" incluye anillo monocíclico C3-C15 o un anillo arílico carbocíclico policíclico, un anillo carbocíclico saturado en una parte o la totalidad del mismo, un anillo carbocíclico policíclico sujeto a un enlace espiro, y un anillo carbocíclico policíclico sujeto a un entrecruzamiento. Sus ejemplos incluyen los anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, espiro[4,4]nonano, espiro[4,5]decano, espiro[5,5]undecano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,1]hept-2-eno, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[3,1,1]hept-2-eno, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]oct-2-eno, adamantano, y noradamantano.

45 En la presente memoria, un "anillo monocíclico C5-C12 o anillo carbocíclico bicíclico" hace referencia a un anillo monocíclico C5-C12, o un anillo arílico carbocíclico bicíclico o uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo. Sus ejemplos incluyen los anillos de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno, y perhidroheptaleno.

60 En la presente memoria, un "anillo carbocíclico monocíclico C3-C7" hace referencia a un anillo arílico carbocíclico monocíclico C3-C7 o uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo. Sus ejemplos incluyen un



anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, y benceno.

5 En la presente memoria, los ejemplos del "anillo carbocíclico saturado monocíclico C3-C7" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y cicloheptano.

En la presente memoria, un "anillo heterocíclico" hace referencia a un " anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre". Un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre" incluye un anillo monocíclico de 3 a 15 miembros o un anillo arílico heterocíclico policíclico incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo, un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un entrecruzamiento. Sus ejemplos incluyen los anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditanafaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol, (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxazina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromeno, cromano, benzoditiolano, benzoditiano azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, dioxaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, tiaespiro[4,5]decano, ditiaespiro[4,5]decano, dioxaespiro[4,5]decano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, oxaespiro[5,5]undecano, dioxaespiro[5,5]undecano, azabicyclo[2,2,1]heptano, oxabicyclo[2,2,1]heptano, azabicyclo[3,1,1]heptano, azabicyclo[3,2,1]octano, azabicyclo[2,2,2]octano, diazabicyclo[2,2,2]octano, oxazaespiro[2,5]octano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, y azabicyclo[2,1,1]hexano.

En la presente memoria, un " anillo heterocíclico monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo" hace referencia a un "anillo monocíclico de 5 a 12 miembros o un anillo arílico heterocíclico policíclico que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre, y uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo, un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un entrecruzamiento". Sus ejemplos incluyen el anillo de pirrol, imidazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina,

tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, dihidrobenzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, bezoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, dioxaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, tiaspiro[4,5]decano, diazaespiro[4,5]decano, dioxaespiro[4,5]decano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, oxaespiro[5,5]undecano, dioxaespiro[5,5]undecano, azabicyclo[2,2,1]heptano, oxabicyclo[2,2,1]heptano, azabicyclo[3,1,1]heptano, azabicyclo[3,2,1]octano, azabicyclo[2,2,2]octano, diazabicyclo[2,2,2]octano, oxazaespiro[2,5]octano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, y azabicyclo[2,1,1]hexano.

En la presente memoria, un "anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y/o un átomo de azufre" es uno obtenido saturando un anillo arílico heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y/o un átomo de azufre, o uno obtenido saturando parcialmente o completamente el anillo. Sus ejemplos incluyen el anillo de pirrol, imidazol, pirazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrotiadiazina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, y tiomorfolina.

En la presente memoria, un "anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y/o un átomo de azufre" de "se toman junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre" representa el mismo "anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y/o un átomo de azufre" mencionado anteriormente.

En la presente memoria, un "grupo cíclico" de un "grupo cíclico que puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes", un "grupo cíclico que puede estar sustituido", y "sustituido con un grupo cíclico" representa el mismo "grupo cíclico" mencionado anteriormente.

En la presente memoria, el "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o varios sustituyentes" no está limitado concretamente con tal que sea un sustituyente. Los ejemplos del sustituyente incluyen (1) alquilo C1-C20 que puede estar sustituido, (2) alquenilo C2-C20 que puede estar sustituido, (3) alquiniilo C2-C20 que puede estar sustituido, (4) alquilideno C1-C20 que puede estar sustituido, (5) un grupo cíclico que puede estar sustituido, (6) oxo, (7) hidroxilo, (8) alquil(C1-C20)oxi que puede estar sustituido, (9) alquencil(C2-C20)oxi que puede estar sustituido, (10) alquilil(C2-C20)oxi que puede estar sustituido, (11) hidroxilo, que está protegido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, (12) acil(C1-C20)oxi que puede estar sustituido, (13) tioxi, (14) mercapto, (15) alquili(C1-C20)tio que

5 puede estar sustituido, (16) alquenil(C2-C20)tio que puede estar sustituido, (17) alquinil(C2-C20)tio que puede estar sustituido, (18) mercapto sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, (19) alquil(C1-C20)sulfinilo que puede estar sustituido, (20) alquenil(C2-C20)sulfinilo que puede estar sustituido, (21) alquinil(C2-C20)sulfinilo que puede estar sustituido, (22) sulfinilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, (23) alquil(C1-C20)sulfonilo que puede estar sustituido, (24) alquenil(C2-C20)sulfonilo que puede estar sustituido, (25) alquinil(C2-C20)sulfonilo que puede estar sustituido, (26) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, (27) sulfino que puede estar sustituido, (28) sulfo que puede estar sustituido, (29) sulfamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, se pueden tomar junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-C8, hidroxilo, o amino)), (30) carbonilo que puede estar sustituido, (31) carboxi que puede estar sustituido, (32) acilo C1-C20 que puede estar sustituido, (33) carbamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, se pueden tomar junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-C8, hidroxilo, o amino)), (34) ciano, (35) amidino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, se pueden tomar junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-C8, hidroxilo, o amino)), (36) nitro, (37) nitroso, (38) imino que puede estar sustituido, (39) amino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, se pueden tomar junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-C8, hidroxilo, o amino)), (40) trifluorometilo, (41) trifluorometoxi, y (42) un átomo de halógeno, y similares.

25 En la presente memoria, el "sustituyente" en el "alquilo C1-C20 que puede estar sustituido" anteriormente mencionado o similares es, por ejemplo, (1) alquilo C1-C20, (2) alqueno C2-C20, (3) alquino C2-C20, (4) alquilideno C1-C20, (5) un grupo cíclico, (6) alquilo C1-C20 sustituido con un grupo cíclico, (7) oxo, (8) hidroxilo, (9) alquil(C1-C20)oxi, (10) alquenil(C2-C20)oxi, (11) alquinil(C2-C20)oxi, (12) hidroxilo protegido con un grupo cíclico, (13) acil(C1-C20)tio, (14) tioxo, (15) mercapto, (16) alquili(C1-C20)tio, (17) alquenil(C2-C20)tio, (18) alquinil(C2-C20)tio, (19) mercapto sustituido con un grupo cíclico, (20) alquil(C1-C20)sulfinilo, (21) alquenil(C2-C20)sulfinilo, (22) alquinil(C2-C20)sulfinilo, (23) sulfinilo sustituido con un grupo cíclico, (24) alquil(C1-C20)sulfonilo, (25) alquenil(C2-C20)sulfonilo, (26) alquinil(C2-C20)sulfonilo, (27) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (28) alquil(C1-C20)sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (29) sulfino, (30) sulfo, (31) sulfamoilo, (32) carboxi, (33) acilo C1-C20, (34) acilo C1-C20 sustituido con un grupo cíclico, (35) carbonilo sustituido con un grupo cíclico, (36) carbamoilo, (37) ciano, (38) amidino, (39) nitro, (40) nitroso, (41) imino, (42) amino, (43) mono(alquil C1-C8)amino, (44) di(alquil C1-C8)amino, (45) trifluorometilo, (46) trifluorometoxi, y (47) un átomo de halógeno o similares. Puede existir en cualquier posición sustituible, puede existir cualquier número de sustituyentes.

40 En la presente memoria, el "alquilo C1-C20" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, y los isómeros de los mismos.

45 En la presente memoria, el "alquilo C1-C8" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "alqueno C2-C20" incluye etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, icosenilo, y los isómeros de los mismos.

50 En la presente memoria, el "alquino C2-C20" incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, undecinilo, dodecinilo, tridecinilo, tetradecinilo, pentadecinilo, hexadecinilo, heptadecinilo, octadecinilo, nonadecinilo, icosinilo, y los isómeros de los mismos.

55 En la presente memoria, el "alquilideno C1-C20" incluye metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, heptilideno, octilideno, nonilideno, decilideno, undecilideno, dodecilideno, tridecilideno, tetradecilideno, pentadecilideno, hexadecilideno, heptadecilideno, octadecilideno, nonadecilideno, icosilideno, y los isómeros de los mismos.

60 En la presente memoria, el "alquil(C1-C20)oxi" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi, dodeciloxi, trideciloxi, tetradeciloxi, pentadeciloxi, hexadeciloxi, heptadeciloxi, octadeciloxi, nonadeciloxi, icosiloxi, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "alcoxi C1-C8" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, y los isómeros de los mismos.

- 5 En la presente memoria, el "alquenil(C2-C20)oxi" incluye eteniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, noneniloxi, deceniloxi, undeceniloxi, dodeceniloxi, trideceniloxi, tetradeceniloxi, pentadeceniloxi, hexadeceniloxi, heptadeceniloxi, octadeceniloxi, nonadeceniloxi, icoseniloxi, y los isómeros de los mismos.
- 10 En la presente memoria, el "alquini(C2-C20)oxi" incluye etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi, deciniloxi, undeciniloxi, dodeciniloxi, trideciniloxi, tetradeciniloxi, pentadeciniloxi, hexadeciniloxi, heptadeciniloxi, octadeciniloxi, nonadeciniloxi, icosiniloxi, y los isómeros de los mismos.
- 15 En la presente memoria, el "alquili(C1-C20)tio" incluye metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio, deciltio, undeciltio, dodeciltio, trideciltio, tetradeciltio, pentadeciltio, hexadeciltio, heptadeciltio, octadeciltio, nonadeciltio, icosiltio, y los isómeros de los mismos.
- 20 En la presente memoria, el "alquenil(C2-C20)tio" incluye eteniltio, propeniltio, buteniltio, penteniltio, hexeniltio, hepteniltio, octeniltio, noneniltio, deceniltio, undeceniltio, dodeceniltio, trideceniltio, tetradeceniltio, pentadeceniltio, hexadeceniltio, heptadeceniltio, octadeceniltio, nonadeceniltio, icoseniltio, y los isómeros de los mismos.
- 25 En la presente memoria, el "alquil(C1-C20)sulfino" incluye metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, pentilsulfino, hexilsulfino, heptilsulfino, octilsulfino, nonilsulfino, decilsulfino, undecilsulfino, dodecilsulfino, tridecilsulfino, tetradecilsulfino, pentadecilsulfino, hexadecilsulfino, heptadecilsulfino, octadecilsulfino, nonadecilsulfino, icosilsulfino, y los isómeros de los mismos.
- 30 En la presente memoria, el "alquenil(C2-C20)sulfino" incluye etenilsulfino, propenilsulfino, butenilsulfino, pentenilsulfino, hexenilsulfino, heptenilsulfino, octenilsulfino, nonenilsulfino, decenilsulfino, undecenilsulfino, dodecenilsulfino, tridecenilsulfino, tetradecenilsulfino, pentadecenilsulfino, hexadecenilsulfino, heptadecenilsulfino, octadecenilsulfino, nonadecenilsulfino, icosenilsulfino, y los isómeros de los mismos.
- 35 En la presente memoria, el "alquini(C2-C20)sulfino" incluye etinilsulfino, propinilsulfino, butinilsulfino, pentinilsulfino, hexinilsulfino, heptinilsulfino, octinilsulfino, noninilsulfino, decinilsulfino, undecinilsulfino, dodecinilsulfino, tridecinilsulfino, tetradecinilsulfino, pentadecinilsulfino, hexadecinilsulfino, heptadecinilsulfino, octadecinilsulfino, nonadecinilsulfino, icosinilsulfino, y los isómeros de los mismos.
- 40 En la presente memoria, el "alquil(C1-C20)sulfono" incluye metilsulfono, etilsulfono, propilsulfono, butilsulfono, pentilsulfono, hexilsulfono, heptilsulfono, octilsulfono, nonilsulfono, decilsulfono, undecilsulfono, dodecilsulfono, tridecilsulfono, tetradecilsulfono, pentadecilsulfono, hexadecilsulfono, heptadecilsulfono, octadecilsulfono, nonadecilsulfono, icosilsulfono, y los isómeros de los mismos.
- 45 En la presente memoria, el "alquenil(C2-C20)sulfono" incluye etenilsulfono, propenilsulfono, butenilsulfono, pentenilsulfono, hexenilsulfono, heptenilsulfono, octenilsulfono, nonenilsulfono, decenilsulfono, undecenilsulfono, dodecenilsulfono, tridecenilsulfono, tetradecenilsulfono, pentadecenilsulfono, hexadecenilsulfono, heptadecenilsulfono, octadecenilsulfono, nonadecenilsulfono, icosenilsulfono, y los isómeros de los mismos.
- 50 En la presente memoria, el "alquini(C2-C20)sulfono" incluye etinilsulfono, propinilsulfono, butinilsulfono, pentinilsulfono, hexinilsulfono, heptinilsulfono, octinilsulfono, noninilsulfono, decinilsulfono, undecinilsulfono, dodecinilsulfono, tridecinilsulfono, tetradecinilsulfono, pentadecinilsulfono, hexadecinilsulfono, heptadecinilsulfono, octadecinilsulfono, nonadecinilsulfono, icosinilsulfono, y los isómeros de los mismos.
- 55 En la presente memoria, el "acilo C1-C20" incluye metanol, etanoilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo, y los isómeros de los mismos.
- 60 En la presente memoria, el "acil(C1-C20)oxi" incluye metanoiloxi, etanoiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, nonanoiloxi, decanoiloxi, undecanoiloxi, dodecanoiloxi, tridecanoiloxi, tetradecanoiloxi, pentadecanoiloxi, hexadecanoiloxi, heptadecanoiloxi, octadecanoiloxi, nonadecanoiloxi, icosanoiloxi, y los isómeros de los mismos.
- En la presente memoria, el "mono(alquil C1-C8)amino" incluye metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "di(alquil C1-C8)amino" incluye dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metiletilamino, metilpropilamino, etilpropilamino y los isómeros de los mismos.

5 En la presente memoria, un "grupo protector" de un "grupo ácido que puede estar protegido", un "grupo carboxilo que puede estar protegido", un "grupo hidroxilo que puede estar protegido", un "grupo ácido hidroxámico que puede estar protegido", un "grupo ácido sulfónico que puede estar protegido", un "grupo ácido borónico que puede estar protegido", un "grupo carbamoilo que puede estar protegido", un "grupo sulfamoilo que puede estar protegido", y un "grupo amino que puede estar protegido" representa lo mismo que el "sustituyente" de "que puede estar sustituido (con un sustituyente)" anteriormente mencionado.

10 En la presente memoria, el "átomo de halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

En la presente memoria, el "enlace" significa que los átomos están unidos directamente sin intermediación de ningún otro átomo.

15 En la presente memoria, el "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos" significa un espacio en el que de 1 a 10 átomos están conectados continuamente en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" se debe contar de manera que el número de átomos en su cadena principal sea el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal que está compuesta de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-C10 que puede estar sustituido, un alqueno C2-C10 que puede estar sustituido, alquino C2-C10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

20 En la presente memoria, el "alquileo C1-C10" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno y los isómeros de los mismos.

30 En la presente memoria, el "alqueno C2-C4" incluye etileno, trimetileno, tetrametileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "alqueno C2-C10" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno, y los isómeros de los mismos.

35 En la presente memoria, el "alquino C2-C10" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno, y los isómeros de los mismos.

40 En la presente memoria, el "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 9 átomos" significa un espacio en el que de 1 a 9 átomos están conectados continuamente en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" de debe contar de manera que el número de átomos en su cadena principal sea el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal, que tiene de 1 a 9 átomos" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal que está compuesta de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-C9 que puede estar sustituido, un alqueno C2-C9 que puede estar sustituido, un alquino C2-C9 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

45 En la presente memoria, el "alquileo C1-C9" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, y los isómeros de los mismos.

50 En la presente memoria, el "alqueno C2-C9" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, y los isómeros de los mismos.

55 En la presente memoria, el "alquino C2-9" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, y los isómeros de los mismos.

60 En la presente memoria, el "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos" significa un espacio en el que de 1 a 8 átomos están conectados continuamente en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" de debe contar de manera que el número de átomos en su cadena principal sea el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal, que tiene de 1 a 8 átomos" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal que está compuesta de 1 a 4

combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-C8 que puede estar sustituido, un alquileo C2-C8 que puede estar sustituido, un alquileo C2-C8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, 1,2,4-oxadiazol que puede estar sustituido, y similares.

5 En la presente memoria, el "alquileo C1-C8" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, y los isómeros de los mismos.

10 En la presente memoria, el "alquileo C2-C8" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "alquileo C2-C8" incluye etenileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, y los isómeros de los mismos.

15 En la presente memoria, el "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos" significa un espacio en el que de 1 a 7 átomos están conectados continuamente en su cadena principal. En este caso, el "número, de átomos como cadena principal" de debe contar de manera que el número de átomos en su cadena principal sea el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2, y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 7 átomos en su cadena principal que está compuesta de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-C7 que puede estar sustituido, un alquileo C2-C7 que puede estar sustituido, alquileo C2-C7 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, 1,2,4-oxadiazol que puede estar sustituido, y similares.

25 En la presente memoria, el "alquileo C1-C7" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, y los isómeros de los mismos.

30 En la presente memoria, el "alquileo C2-C7" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria, el "alquileo C2-C7" incluye etenileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, y los isómeros de los mismos.

35 En la presente memoria, los ejemplos de un grupo ácido incluyen los siguientes grupos que pueden estar protegidos: (1) un grupo carboxilo, (2) un grupo hidroxilo que produce un ácido (p. ej., grupo hidroxilo fenólico), (3) un grupo ácido hidroxámico, (4) un grupo ácido sulfónico, (5) un grupo ácido borónico, (6) un grupo carbamoilo, (7) un grupo sulfamoilo, (8) un grupo -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, (9) un grupo -P(=O)(OR<sup>2</sup>)(OR<sup>3</sup>) (en el grupo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan los mismos que se han descrito anteriormente), y (10) un grupo tetrazolilo.

40 En la presente memoria, un "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por un átomo espaciador representado por X con el sustituyente de un anillo B es un "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" formado por un átomo espaciador representado por X junto con un sustituyente de un anillo B. El "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" representa el mismo que el "grupo cíclico que puede tener adicionalmente uno o varios sustituyentes" anteriormente mencionado.

45 En la presente memoria, un "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por un átomo espaciador representado por Y junto con el sustituyente de un anillo B es un "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" formado por un átomo espaciador representado por Y con un sustituyente de un anillo B. Un ejemplo del "anillo que puede tener uno o varios sustituyentes" incluye un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o varios sustituyentes". Un ejemplo del "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" del "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o varios sustituyentes" incluye un "anillo de 3 a 15 miembros heterocíclico incluyendo un átomo de nitrógeno y que puede incluir adicionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre". Un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que puede incluir adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre" incluye un anillo monocíclico de 3 a 15 miembros o un anillo arílico heterocíclico policíclico que incluye un átomo de nitrógeno y que puede incluir adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y que puede estar parcialmente o completamente saturado, un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sujeto a un entrecruzamiento. Sus ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, azepina, diazepina, indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, purina, benzoxazol, benzotiazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolopiridina, benzimidazol, benzazepina, benzodiazepina,

benzotriazol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenantridina, fenantrolina, perimidina, pirazolisquinolina, pirazolnaftiridina, pirimidindol, indolizinoindol, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidrosotiazol, tetrahidrosotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinoinina, perhidroisoquinolinc, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahidropirrolpiridina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol; dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, tetrapiridonaftiridina, dihidro- $\beta$ -carbolina, tetrahidro- $\beta$ -carbolina, dihidrodihidroazepinoindol, hexahidroazepinoindol, tetrahidropirazolisquinolina, tetrahidropirazolnaftiridina, dihidroazepinoindazol, hexahidroazepinoindazol, dihidropirazolpiridoazepina, hexahidropirazolpiridoazepina, tetrahidropirimidindol, dihidrotiazinoindol, tetrahidrotiazinoindol, dihidrooxazinoindol, tetrahidrooxazinoindol, hexahidroindolizinoindol, dihidroindolobenzodiazepina, octahidroindoloquinolizina; hexahidroimidazopiridoindol, hexahidropirrolotiazepinoindol, azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[2,5]octano, azaespiro[4,5]decano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano; 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, azabicciclo[2,2,1]heptano, azabicciclo[3,1,1]heptano, azabicciclo[3,2,1]octano, azabicciclo[2,2,2]octano, azabicciclo[2,1,1]hexano.

En la presente memoria, "anillo heterocíclico policíclico de 9 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que puede incluir adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre" incluye un "anillo heterocíclico policíclico de 9 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que puede incluir adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y puede estar parcialmente o completamente". Sus ejemplos incluyen indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenantridina, fenantrolina, pirimidina, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidro- $\beta$ -carbolina, tetrahidro- $\beta$ -carbolina, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, oxazaespiro[4,5]decano; azaespiro[5,5]undecano.

En la presente memoria, el "sustituyente" representado por R<sup>1</sup> tiene los mismos significados que el "sustituyente" en "que puede tener uno o varios sustituyentes" anteriormente mencionado.


El compuesto de la presente invención es el ácido 1S-((6-((2-metoxi-4-propilbencil)oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, y un fármaco del mismo. Preferiblemente el compuesto es el ácido 1-((6-((2-metoxi-4-propilbencil)oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico.


## 60 Isómeros


A no ser que se mencione específicamente lo contrario, todos los isómeros están incluidos en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo alquilenilo, alquenileno, alquinileno, acilo, y aciloxi incluyen los de cadena lineal y ramificada. Por otra parte, todos los

isómeros debidos al enlace doble, al anillo, y al anillo fusionado (formas E, Z, cis y trans), isómeros debidos a la presencia de carbonos asimétricos o similares (configuración R, S,  $\alpha$  y  $\beta$ , enantiómero, y diastereómero), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D-, L-, d- y l), compuestos polares mediante separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, rotámeros, una mezcla de los mismos en cualquier proporción, y una mezcla racémica están incluidos en la presente invención. Todos los tautómeros también están incluidos en la presente invención.

En la presente invención, a no ser que se especifique lo contrario, como resulta evidente para un experto en la técnica: un símbolo

10  significa una configuración  $\alpha$ ; un símbolo

 significa una configuración  $\beta$ ; y el símbolo

15  significa una mezcla de configuración  $\alpha$  y configuración  $\beta$  a una razón arbitraria. Obsérvese que, en la presente invención, un compuesto que tiene cada configuración como se ha descrito anteriormente no está limitado a uno que es sustancialmente puro y homogéneo con tal que el compuesto incluya la configuración en primacía.

### 20 **Sal, forma N-oxido y solvato**

Las sales del compuesto de la presente invención incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables. Cada una de las sales es preferiblemente no tóxica y soluble en agua. La sal del compuesto de la presente invención preferiblemente incluye sales de metales alcalinos (tales como potasio, sodio, y litio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutylamonio), sales de aminas orgánicas (tales como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, y N-metil-D-glucamina), y sales de adición de ácido (tales como las sales de ácidos inorgánicos (p. ej., hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, y nitrato), y sales de ácidos orgánicos (p. ej., acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, y gluconato), o similares). Entre ellas es preferible la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de calcio, o el hidrocloreuro.

Las sales incluyen adicionalmente una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario significa el compuesto cuyo átomo de nitrógeno está cuaternarizado con un grupo  $R^0$ . El grupo  $R^0$  representa alquilo C1-C8 que puede estar sustituido con fenilo.

Una forma N-oxido del compuesto representa una en el que el átomo de nitrógeno del compuesto está oxidado. Además, la forma N-oxido de la presente invención puede ser una sal de metal alcalino (térreo), una sal de amonio, sales de aminas orgánicas, y sales de adición de ácido.

Los ejemplos del solvato apropiado del compuesto incluyen solvatos tales como hidrato y alcoholato (tales como metanolato y etanolato). Cada uno de los solvatos es preferiblemente no tóxico y soluble en agua, por ejemplo, es preferiblemente un monohidrato. Además, los solvatos del compuesto de la presente invención incluyen solvatos de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de aminas orgánicas, sales de adición de ácido, y formas N-oxido de los compuestos de la presente invención anteriormente mencionados.

El compuesto se puede convertir en una cualquiera de las sales y solvatos anteriormente mencionados por medio de un método conocido convencionalmente.

50 Un éster del compuesto de la presente invención, una sal del mismo, una forma N-oxido del mismo, o un solvato del mismo significa un compuesto que es convertido en el compuesto mediante reacción con una enzima, un ácido gástrico, o similares en el organismo vivo. Por ejemplo, un carboxi del compuesto se forma en éster etílico, éster fenílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico o éster ciclohexiloxicarbonilético). Esos compuestos se pueden preparar por medio de un método conocido convencionalmente por se.

Los compuestos de la presente invención una sal del mismo, una forma N-oxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo (en lo sucesivo, también abreviado como "los compuestos de la presente invención") tienen una solubilidad y absorbabilidad oral excelentes, exhiben una acción farmacológica prolongada (p. ej., promoción del regreso de los linfocitos y la acción inmunosupresora del linfocito), resultan escasamente afectados por las enzimas que metabolizan fármacos y tienen poca toxicidad. Estas características son las propiedades físicas, químicas, y farmacéuticas requerida para el desarrollo de fármacos. Cumpliendo esos requerimientos, es probable que los



compuestos de la presente invención sean fármacos excelentes (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17<sup>a</sup> Ed., Merck & Co.).

El hecho de que el compuesto de la presente invención que tiene una solubilidad y absorbabilidad oral excelentes, exhiba una acción farmacológica prolongada, tenga una seguridad excelente, y exhiba un alto índice de seguridad (IS) que es útil como medicamento se puede evaluar mediante un método descrito en los siguientes diversos sistemas experimentales o ejemplos biológicos o un método que se puede llevar a cabo mejorando apropiadamente el método. También se puede evaluar fácilmente que el compuesto de la presente invención es excelente en términos de duración de la vida media en suero, estabilidad en el tracto gastrointestinal, absorción de preparaciones orales, biodisponibilidad, o similares por medio de métodos conocidos convencionalmente, por ejemplo, un método descrito en "Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku)", 6 de Julio de 1998, Gendairyou-sha, o similares.

#### **(I) Experimentos para la evaluación de las propiedades del compuesto.**

##### **Evaluación de la solubilidad del compuesto presente invención;**

###### **[Método experimental]**

Se toman muestras de alrededor de 3 a 5 mg de un compuesto de ensayo que había sido calentado a 37°C (medido con un termómetro en la práctica) en un tubo de ensayo. A continuación, se añaden a esto un disolvente (Solución Oficial I como se especifica en The Japanese Pharmacopoeia, Official Solution II como se especifica en The Japanese Pharmacopoeia y Official Solution II añadida por medio de ácido biliar bovino en jugo biliar artificial (0,5% (p/p), SIGMA)), una solución tampón de pH 7,4 (preparada diluyendo tampón de McIlvaine 1:4), una solución tampón de pH 4,0 (preparada diluyendo tampón de McIlvaine 1:4), agua purificada y solución salina, que había sido calentada a 37°C en un baño de agua, para dar respectivamente concentraciones de 1,5 mg/mL. Después de agitar a una temperatura constante de 37°C durante 30 minutos, la mezcla se filtra a través de un filtro (en general, DISMIC-13cp, acetato de celulosa, hidrófilo, 0,20 µm, Advantec). Inmediatamente después de eso, el producto filtrado se diluye 1:2 con un disolvente orgánico en el que el compuesto de ensayo es altamente soluble (acetonitrilo o metanol) y se agita. La solubilidad del compuesto de ensayo se puede evaluar calculando su concentración por medio del método convencional externo con el uso de HPLC.

##### **Ensayo de Absorción del compuesto de la presente invención en administraciones orales a perros**

###### **[Método experimental]**

A perros beagle adultos en ayunas, se les inyecta intramuscularmente (i.m.) pentagastrina (10 µg/kg). Quince minutos después de eso, se les administra oralmente cada compuesto de ensayo (100 mg/organismo) con agua (20 mL). Quince minutos después de eso, se les administra pentagastrina (10 µg/kg) intramuscularmente (i.m.). A continuación, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas después de la administración del compuesto de ensayo, la sangre del animal se recoge y se extrae con acetonitrilo. A continuación, se mide la concentración del compuesto en el plasma por medio de cromatografía líquida de alta resolución (método del patrón interno). Mediante la utilización de las concentraciones de sangre en plasma obtenidas de este modo, es posible determinar el área bajo la curva de concentración de plasma (AUC, µg min/mL) y la concentración máxima en plasma ( $C_{max}$  ng/mL).

#### **(II) Sistema experimental para evaluar el compuesto de la presente invención para comprobar su validez (modelo patológico)**

El hecho de que el compuesto de la presente invención tenga una acción inmunosupresora se puede confirmar con el siguiente sistema. Por ejemplo, el hecho de que el compuesto tenga efecto terapéutico sobre el rechazo de trasplantes se puede confirmar con un modelo de trasplante para un corazón, riñón, hígado, páncreas, pulmón, médula ósea, piel, o similares. Más abajo se proporcionará una descripción de un modelo para el trasplante de corazón como ejemplo.

##### **Modelo de trasplante ectópico de corazón en rata**

###### **[Método experimental]**

Utilizando ratas, el corazón se extrae de una rata donante y trasplanta al abdomen de una rata receptora. Administrando oralmente un compuesto de ensayo con fines preventivos, se estiman los días de supervivencia del trasplante de corazón y de este modo se puede evaluar el efecto terapéutico.

El hecho de que el compuesto de la presente invención tenga un efecto preventivo y/o terapéutico sobre una enfermedad autoinmunitaria se puede confirmar con los siguientes experimentos. Por ejemplo, el hecho de que el

compuesto tenga un efecto preventivo y/o terapéutico sobre una neuropatía (tal como la esclerosis múltiple) se puede confirmar con el siguiente experimento.

### Modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)

#### [Método experimental]

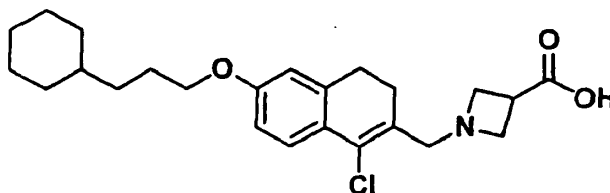
Utilizando ratas de Lewis, se induce encefalomiелitis alérgica experimental utilizando diversos antígenos tales como médula espinal o MOG (glicoproteína oligodendrocítica de la mielina). Comparando un grupo al que se administra oralmente un compuesto de ensayo con un grupo al que no se le administra, se puede evaluar el efecto terapéutico o preventivo.

### (III) Experimentos para evaluar la toxicidad del compuesto de la presente invención

#### Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención contra la corriente $I_{Kr}$ de hERG [Método experimental]

De acuerdo con el informe de Zou, et al. (Biophys. J., 74, 230-241 (1998)), utilizando células HEK293 expresadas al alza del gen relacionado con el éter a go-go (hERG), se mide la máxima corriente en cola de la corriente  $I_{Kr}$  de hERG inducida por pulso de depolarización, seguido de pulso de repolarización mediante registro de pinzamiento zonal. El ritmo de cambio (razón de inhibición) se calcular comparando la máxima corriente de cola entre antes de la adición del compuesto de ensayo y 10 minutos después. La influencia del compuesto de ensayo contra la corriente  $I_{Kr}$  de hERG se puede evaluar por medio de la razón de inhibición.

El compuesto de la presente invención se nombró utilizando ACD/NAME™ fabricado por Advanced Chemistry Development como un programa de ordenador para producir mecánicamente un nombre IUPAC. Por ejemplo, el siguiente compuesto se nombró como ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico.

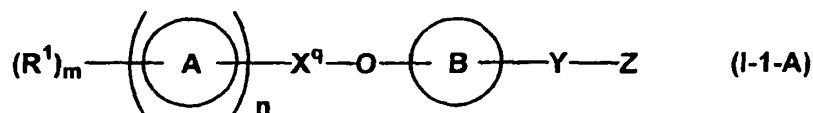


#### [Procedimientos para la preparación del compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención se puede preparar modificando y combinando apropiadamente un método conocido tal como un método descrito en el documento WO 02/092068, Synth. Commun., vol. 33(19), 3347 (2003), o en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Ed. (by Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)), el siguiente método y/o un método de acuerdo con el siguiente método, y un método descrito en un ejemplo. Se debe observar que se puede utilizar un compuesto sustancia de partida en forma de una sal cada uno de los siguientes métodos. La sal del compuesto representado por la fórmula (I) descrita más adelante se utiliza como tal sal.

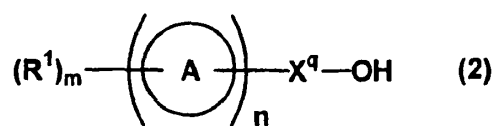
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos descritos en los siguientes apartados (A) a (B).

(A) El compuesto de la presente invención donde X se une a un anillo B a través de un oxígeno, esto es, el compuesto representado por la fórmula (I-1-A):

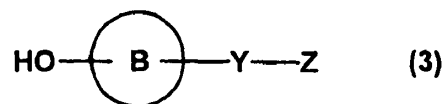


donde  $X^q$  representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos, y los otros símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, se puede preparar mediante los métodos de los siguientes apartados (A-1) o (A-2).

(A-1) El compuesto representado por la fórmula (2):



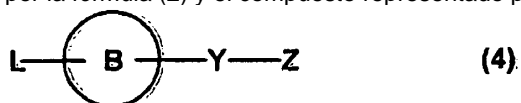
donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente; y el compuesto representado por la fórmula (3):



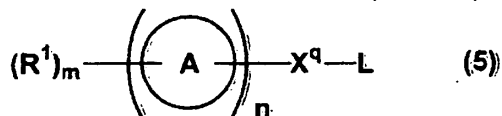
5  
 donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente; se somete a reacción de Mitsunobu y a continuación se realiza la desprotección de los grupos protectores, si se requiere, para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (I-1-A).

10  
 La reacción de Mitsunobu es conocida en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, o tolueno), en presencia de un compuesto azoico (tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, o 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) y un compuesto de 3 fosfinas (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, o trifenilfosfina soportada por polímero), a una temperatura de alrededor de 0 a 60°C. Además, la reacción de desprotección de los grupos protectores de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, ácido hidroxámico, ácido sulfónico, ácido borónico, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, ácido fosfórico, ácido fosfórico, y un grupo tetrazolilo se puede realizar por medio de un método conocido, por ejemplo, un método descrito en el documento WO 02/092068, un método conforme a éste y/o un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999)). El grupo protector no está limitado con tal que el grupo pueda ser desprotegido fácilmente y selectivamente.

(A-2) El compuesto representado por la fórmula (2) y el compuesto representado por la fórmula (4):



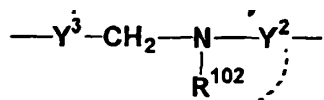
25  
 donde L representa grupos eliminables tales como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo (grupo OMs), un grupo toluenosulfonilo (grupo OTs), un grupo trifluorometanosulfonilo (grupo OTf), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo hidroxisulfonilo, y los otros símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, o el compuesto representado por la fórmula (5):



30  
 donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (3) se somete a reacción de eterificación y a continuación se realiza la desprotección de los grupos protectores, si se requiere, para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (T-1-A).

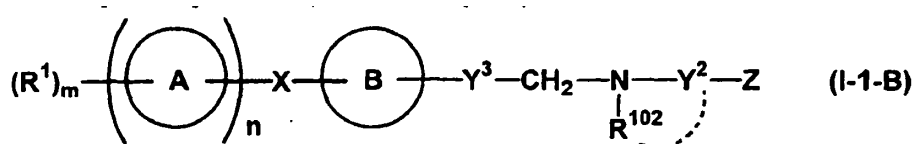
35  
 La eterificación es conocida en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, o terc-butil metil éter), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario o hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio), soluciones acuosas de los mismos, o mezclas de  
 40 los mismos, a una temperatura de alrededor de 0 a 100°C. La desprotección de los grupos protectores se puede realizar de acuerdo con el método descrito anteriormente.

(B) El compuesto de la presente invención en el que Y está representado por



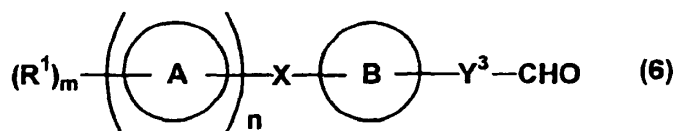
45

5 donde  $Y^2$  y  $Y^3$  representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal con 1 a 8 átomos (siempre que el número total de átomos de carbono de una cadena principal en  $Y^2$  e  $Y^3$  no exceda de 8), y  $R^{102}$  representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o se puede formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno que puede tener uno o varios sustituyentes mediante un átomo del espaciador representado por  $Y^2$  junto con  $R^{102}$ , esto es, el compuesto representado por la fórmula (I-1-B)

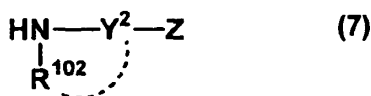


10 donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, se puede preparar como sigue.

El compuesto representado por la fórmula (6):



15 donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (7):



20 donde todos los símbolos representan lo mismo que se ha descrito anteriormente, se somete a aminación reductiva y a continuación se realiza la desprotección de los grupos protectores si se requiere.

25 La aminación reductiva es conocida en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, metanol como tal, o una mezcla disolvente que comprenda partes cualesquiera de estos disolventes), en presencia o ausencia de un agente deshidratante (tal como trimetoximetano, o trietoximetano), en presencia o ausencia de un ácido orgánico (tal como ácido acético), en presencia o ausencia de una base (tal como trietilamina, hidrogenocarbonato de sodio, o hidróxido de sodio), utilizando un agente reductor (tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de tetrabutilamonio, o borohidruro de sodio) a una temperatura de alrededor de 0 a 100°C. La desprotección de los grupos protectores se puede realizar de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

35 En la presente invención, los compuestos que se utilizan como sustancias de partida y están representados por las fórmulas (1) a (7) son conocidos convencionalmente como tales, o se pueden preparar mediante cualquier método conocido convencionalmente.

40 En cada reacción de la presente memoria, se puede utilizar un reactivo en fase sólida que es soportado por polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno o polietilenglicol).

45 En cada reacción de la presente memoria, los productos obtenidos se pueden purificar mediante técnicas de purificación convencionales. Por ejemplo, la purificación se puede llevar a cabo mediante destilación a presión atmosférica o reducida, mediante cromatografía líquida de alta resolución utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, mediante cromatografía en capa fina, mediante una resina de intercambio iónico, mediante una resina captadora, mediante cromatografía en columna, mediante lavado o mediante recristalización. La purificación se puede realizar cada reacción o al cabo de varias reacciones.

En cada reacción de la presente memoria, como es bien sabido por los expertos en la técnica, la reacción con calentamiento se puede realizar utilizando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, o microondas.

**Toxicidad:**

Los compuestos de la presente invención tienen toxicidades suficientemente bajas y, por lo tanto, se consideran suficientemente seguras cuando se utilizan como fármacos.

**5 Aplicación para preparaciones farmacéuticas:**

El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de unirse al receptor de S1P (concretamente, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8, preferiblemente EDG-1 y/o EDG-6). Por lo tanto, en mamíferos (p. ej., seres humanos y animales distintos de seres humanos tal como mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, y ratón), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para el rechazo de trasplantes, la supresión del órgano trasplantado, la enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad aguda de injerto contra anfitrión durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, síndrome de Behçet, esclerodermia, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, psoriasis, y alergia a fármacos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína)), enfermedades inflamatorias (p. ej., venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de aorta o sepsis, angitis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedades respiratorias (p. ej., fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (p. ej., diabetes de tipo I), enfermedades del sistema circulatorio (p. ej., trastornos por isquemia y reperfusión, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina), diversos trastornos edematosos desarrollados a partir de hiperpermeabilidad vascular (p. ej., infarto de miocardio, infarto cerebral, DIC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo multiorgánico), traumatismo (p. ej., escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tales como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis de los glomérulos renales, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer), leucemia, cerebral embolia, anomalía isquémica de diversos órganos, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, enfermedades genéticas, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, Enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica), y similares. Además, el compuesto de la presente invención es útil, no solo in vivo sino también in vitro, como agente de ajuste tal como activador de la diferenciación de las células o similares.

Cuando el compuesto de la presente invención o una preparación combinada del compuesto de la presente invención y otro fármaco se utiliza para el propósito anteriormente descrito, éste se administra normalmente sistémicamente o localmente, mediante administración oral o parenteral. Las dosis que se van a administrar se determinan dependiendo, por ejemplo, de la edad, el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico deseado, la ruta de administración, y la duración del tratamiento. En el humano adulto, las dosis por persona son generalmente de 1 ng a 100 mg, mediante administración oral, de una a varias veces por día, de 0,1 ng a 10 mg, mediante administración parenteral, de una a varias veces por día, o infusión continua durante 1 a 24 horas por día en vena. Como se ha descrito anteriormente, la dosis que se va a administrar depende de varias condiciones. Por lo tanto, hay casos en los que se requiere administrar dosis menores o mayores que los intervalos anteriormente descritos.

Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una preparación combinada del compuesto de la presente invención y otro fármaco, éste se utiliza en forma de sólido para la administración oral, formas líquidas para la administración oral, inyectables, linimentos, supositorios, gotas oculares, inhalantes, o similares para la administración parenteral.

Las formas sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, medicamento en polvo, y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos incluyen comprimidos sublinguales, comprimidos adhesivos bucales, comprimidos de disgregación rápida orales, y similares. Asimismo, en tales formas sólidas para la administración oral, uno o más materiales activos se pueden utilizar directamente o mezclar con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminato metasilicato de magnesio), un disgregante (tal como glicolato cálcico de celulosa), lubricantes (tales como estearato de magnesio), un agente estabilizante, y un agente solubilizante (tal como ácido glutámico o ácido aspártico) y preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas sólidas pueden ser revestidas, si fuera necesario, con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o ser revestidas con dos o más capas. Además, el revestimiento puede incluir cápsulas elaboradas de materiales absorbibles tales como la gelatina.

Los comprimidos sublinguales se preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se utilizan una o más sustancias activas después de ser elaboradas en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica mezclándolas con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa,

5 croscarmelosa sódica, o sal de calcio de glicolato de celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un agente expansor (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), goma xantana, o goma guar), un coadyuvante de expansión (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico o arginina), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, o ácido aspártico), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla), y similares. Asimismo, si fuera necesario, se pueden revestir con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o revestir con dos o más capas. Además, si fuera necesario, también se pueden añadir a esto agentes aditivos utilizados generalmente tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, y un agente
 10 edulcorante. Los comprimidos adhesivos bucales se producen a preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se utilizan una o más sustancias activas después de ser elaboradas en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica mezclándolas con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, o sal de calcio de glicolato de celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un agente de adherencia (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), goma xantana, o goma guar), un coadyuvante de adherencia (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, o arginina), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, o ácido aspártico), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla) y similares. Asimismo, si fuera necesario, se pueden revestir con un agente de revestimiento
 15 (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o revestir con dos o más capas. Además, si fuera necesario, también se pueden añadir a esto agentes aditivos utilizados generalmente tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante. Los comprimidos orales de disgregación rápida se producen de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se utilizan una o más sustancias activas tal cual o después de haber sido elaboradas en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica mezclando las sustancias activas, preparadas revistiendo las partículas de material en polvo o de material granulado con un agente de revestimiento apropiado (tal como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o copolímero de acrilato-metacrilato) y un plastificante
 20 (tal como polietilenglicol, o citrato de trietilo), con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, o sal de calcio de glicolato de celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un coadyuvante de dispersión (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, o arginina), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, o ácido aspártico), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla) y similares. Asimismo, si fuera necesario, se pueden revestir con un agente de revestimiento
 25 (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o revestir con dos o más capas. Además, si fuera necesario, también se pueden añadir a esto agentes aditivos utilizados generalmente tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante.

45 Las formas líquidas para la administración oral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En las formas líquidas, se pueden disolver, suspender, o emulsionar una o más sustancias activas en un diluyente utilizado comúnmente en la técnica (tal como agua purificada, etanol, o una mezcla de los mismos). Adicionalmente, las formas líquidas pueden incluir también agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agente aromatizante, conservante, o agente tamponador.

50 El agente para la administración parenteral puede estar en forma de, p. ej., una pomada, un gel, una crema, una compresa húmeda, una pasta, un linimento, una nube, un inhalante, una pulverización, un aerosol, gotas oculares, un colunario, o similares. Estos agentes contienen cada uno una o más sustancias activas y se preparan por medio de métodos conocidos convencionalmente o utilizados comúnmente en formulación.

55 La pomada se prepara mediante formulaciones conocidas y utilizadas comúnmente. Por ejemplo, uno o más materiales activos se trituran o disuelven en una base para preparar tal pomada. La base para pomada se selecciona entre materiales conocidos o utilizados comúnmente. Por ejemplo, se pueden utilizar ácidos alifáticos superiores o éteres de ácidos alifáticos superiores (p. ej., ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, y éster de ácido oleico), ceras (p. ej., cera de abejas, cera de ballena, y cerasina), agentes tensioactivos (p. ej., éster de ácido polioxietilenaquileterfosfórico), alcoholes superiores (p. ej., cetanol, alcohol estearílico, y alcohol cetosteárico), aceite de silicona (p. ej., dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (p. ej., petrolato hidrófilo, petrolato blanco, lanolina purificada, y parafina líquida), glicoles (p. ej., metilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, y macrogol), aceites vegetales (p. ej., aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de trementina), aceites animales (p. ej., aceite de visón, aceite de yema de huevo, aceite de escualano, y aceite de escualeno), agua, aceleradores
 60

de la absorción, o un agente preventivo de las erupciones solos o combinando dos o más de los mismos. La base puede incluir adicionalmente un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un perfume, o similares.

5 El gel se prepara por medio de formulaciones conocidas o utilizadas comúnmente. Por ejemplo, se disuelven una o más sustancias activas en una base para preparar tal gel. La base para gel se selecciona entre materiales conocidos o utilizados comúnmente. Por ejemplo, se pueden utilizar un alcohol inferior (p. ej., etanol, alcohol isopropílico), un agente gelificante (p. ej., carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y etilcelulosa), un agente neutralizante (p. ej., trietanolamina, y diisopropanolamina), un agente tensioactivo (p. ej., monoestearato de polietilenglicol), una goma, agua, un acelerador de la absorción, o un agente preventivo de las erupciones solos o  
10 combinando dos o más de los mismos. La base para gel puede incluir adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

15 La crema se prepara por medio de formulaciones conocidas o utilizadas comúnmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven o emulsionan en una base para producir o preparar tal crema. La base para crema se selecciona entre materiales conocidos o utilizados comúnmente. Por ejemplo, se pueden utilizar ésteres de ácidos alifáticos inferiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polivalentes (p. ej., propilenglicol, y 1,3-butilenglicol), alcoholes superiores (p. ej., 2-hexildecanol, y cetanol), un emulsionantes (p. ej., polioxietilén alquil éter, y ésteres de ácidos alifáticos), agua, un acelerador de la absorción, o un agente preventivo de las erupciones solos o  
20 combinando dos o más de los mismos. La base para crema puede incluir adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

25 La compresa húmeda se prepara por medio de formulaciones conocidas o utilizadas comúnmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven en una base y a continuación una mezcla amasada se extiende y se aplica sobre un soporte para preparar tal compresa húmeda. La base para compresa húmeda se selecciona entre materiales conocidos o utilizados comúnmente. Por ejemplo, se pueden utilizar un agente espesante (p. ej., poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, y metilcelulosa), un agente humectante (p. ej., urea, glicerina, y propilenglicol), una carga (p. ej., caolín, óxido de cinc, talco, calcio, y magnesio), agua, un agente solubilizante, un taquificante, y un agente preventivo de las erupciones solos o combinando dos o más de los mismos. La base para compresa húmeda puede incluir adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

35 El agente de pegado se prepara por medio de formulaciones conocidas o utilizadas comúnmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven en una base y a continuación se extienden y se aplican sobre un soporte para preparar tal agente de pegado. La base para el agente de pegado se selecciona entre materiales conocidos o utilizados comúnmente. Por ejemplo, se pueden utilizar una base polimérica, grasa y aceite, ácidos alifáticos superiores, un taquificante, o un agente preventivo de las erupciones solos o combinando dos o más de los mismos. La base para el agente de pegado base puede incluir adicionalmente un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

40 El linimento se prepara por medio de formulaciones conocidas o utilizadas comúnmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven, suspenden o emulsionan en una o una combinación de dos o más seleccionados entre agua, alcohol (p. ej., etanol y polietilenglicol), ácidos alifáticos superiores, glicerina, jabón, un emulsionante, un agente suspensor, y similares, para preparar tal linimento. El linimento puede incluir adicionalmente un conservante,  
45 un antioxidante, un perfume, o similares.

50 La nube, el inhalante, y la pulverización pueden incluir cada uno un estabilizante tal como hidrogenosulfito de sodio y un tampón capaz de proporcionar isotonicidad tal como un agente isotónico (p. ej., cloruro de sodio, citrato de sodio, y ácido cítrico).

55 El inyectable para la administración parenteral puede estar en forma de solución, suspensión, emulsión, o inyectable sólido que se va a disolver o suspender en un disolvente al utilizarlo. El inyectable se prepara disolviendo, suspendiendo, o emulsionando una o más sustancias activas en un disolvente. En cuanto a tal disolvente, se pueden utilizar agua destilada para inyectables, solución salina, aceites vegetales, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, y etanol, o similares, y una combinación de los mismos. El inyectable puede incluir adicionalmente un estabilizante, un agente solubilizante (p. ej., ácido glutámico, ácido aspártico, Polisorbato 80 (nombre comercial)), un agente suspensor, un emulsionante, un agente analgésico, un tampón, un antiséptico, o similares. El inyectable se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, se puede utilizar un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado volviéndolo aséptico o  
60 disolviéndolo en agua destilada u otro disolvente aséptico antes de su uso.

Las gotas oculares para la administración parenteral pueden estar en forma de líquido, suspensión, emulsión o pomada, o se pueden disolver en un disolvente al utilizarlas. Estas gotas oculares se preparan por medio de métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven, suspenden o

emulsionan en un disolvente. En cuanto a tal disolvente para gotas oculares, se pueden utilizar agua esterilizada purificada, solución salina, y otros disolventes acuosos o no acuosos para inyectables (p. ej., aceite vegetal), y una combinación de los mismos. Las gotas oculares pueden incluir un agente isotónico (p. ej., cloruro de sodio y glicerina concentrada), un agente tamponador (p. ej., fosfato de sodio y acetato de sodio), un agente tensioactivo (p. ej., Polisorbato 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno), un estabilizante (p. ej., citrato de sodio y edetato de sodio), un antiséptico (p. ej., cloruro de benzalconio y Parabeno), o similares para seleccionarlo apropiadamente según sea necesario. Las gotas oculares se esterilizan o preparan mediante un procedimiento aséptico en la etapa final. Alternativamente, se puede utilizar un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado volviéndolo aséptico o disolviéndolo en agua destilada para inyectables u otro disolvente aséptico antes de su uso.

El inhalante para la administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para su inhalación, o líquido para su inhalación. El líquido para su inhalación se puede disolver o suspender en agua u otro medio apropiado al utilizarlo. Estos inhalantes se preparan por medio de un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, el líquido para su inhalación se prepara a partir de sustancias seleccionadas apropiadamente entre antisépticos (p. ej., cloruro de benzalconio y Parabeno), colorantes, agentes tamponadores (p. ej., fosfato de sodio y acetato de sodio), agentes isotónicos (p. ej., cloruro de sodio y glicerina concentrada), agentes espesantes (p. ej., polímero carboxivinílico), aceleradores de la absorción, y similares si fuera necesario.

El polvo para su inhalación se prepara a partir de sustancias seleccionadas apropiadamente entre lubricantes (p. ej., ácido esteárico y sales del mismo), aglutinantes (p. ej., almidón y dextrina), vehículos (p. ej., lactosa y celulosa), colorantes, antisépticos (p. ej., cloruro de benzalconio y Parabeno), aceleradores de la absorción, o similares, si fuera necesario.

Con el fin de administrar el líquido para su inhalación, se utiliza normalmente un pulverizador (p. ej., atomizador y nebulizador). Con el fin de administrar el polvo para su inhalación, se utiliza normalmente un inhalador de polvo.

Otros ejemplos de la composición para su administración oral incluyen supositorios para su administración rectal y pesarios para su administración vaginal preparados mediante una formulación corriente y que incluyen una o más sustancias activas.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de una preparación combinada combinándolo con otros fármacos con el fin de

1) complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o el efecto de tratamiento del compuesto,  
2) mejorar la farmacocinética y la absorción y reducción de las dosis que se van a administrar del compuesto;  
y/o  
3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

La preparación combinada del compuesto de la presente invención con otros fármacos se puede administrar en forma de un agente combinado en el que ambos componentes se combinan en una preparación o pueden estar en una forma en la cual se administran por medio de preparaciones separadas. El caso de la administración por medio de preparaciones separadas incluye una administración simultánea y administraciones con intervalos de tiempo. En el caso de las administraciones con intervalos de tiempo, el compuesto de la presente invención se puede administrar en primer lugar, seguido de la administración del otro fármaco o el otro fármaco se pueden administrar en primer lugar, administrando a continuación el compuesto de la presente invención. Los métodos para cada una de las administraciones pueden ser iguales o diferentes.

Las preparaciones combinadas con otros fármacos que complementan y/o potencian el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de la presente invención no están limitadas a las ilustradas en la presente memoria. Asimismo, las preparaciones combinadas con otros fármacos que complementan y/o potencian el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de la presente invención incluyen no solo las que se han encontrado hasta ahora sino también las que se encontrarán en el futuro sobre la base de los mecanismos descritos en la presente memoria.

Las enfermedades contra las que los fármacos combinados como se ha descrito anteriormente tienen efectos preventivos y/o terapéuticos no están restringidas particularmente. Es decir, puede haber enfermedades con las que se pueden complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden citar otros inmunosupresores, antibióticos, o similares como fármacos que se van a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre el rechazo en trasplantes, que es una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6. Los esteroides, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, fármaco antirreumáticos de acción lenta), otros inmunosupresores, inhibidores de las células T, preparaciones enzimáticas antiinflamatorias, agentes protectores del cartilago, prostaglandinas, inhibidores de prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6 (incluyendo preparaciones de proteína tales como un anticuerpo anti-receptor



de IL-6), inhibidores de TNF- $\alpha$  (incluyendo preparaciones de proteína tales como un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ ), interferón y agonistas, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de metaloproteínasa, y similares se pueden citar como fármacos que se van a utilizar para complementar y/o potenciar la prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Con respecto a los fármacos relacionados que se van a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre las enfermedades alérgicas, los ejemplos de los fármacos que se van a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre, por ejemplo, la dermatitis atópica incluyen inmunosupresores, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, fármacos antihistamínicos, preparaciones de forskolina, inhibidores de fosfodiesterasa, y estimulantes del receptor canabinoide 2.

Los ejemplos de los inmunosupresores incluyen azatioprina (nombre comercial: IMULAN y AZANIN), mizoribina (nombre comercial: BREDININ), metotrexato (nombre comercial: METOTREXATO, REUMATREX), micofenolato mofetilo (nombre comercial: CELLCEPT), ciclofosfamida (nombre comercial: ENDOXAN P), ciclosporina A (nombre comercial: NEORAL, SANDIMMUN), tacrólimo (FK506, nombre comercial: PROGRAF), sirolimo (RAPAMICINA), everolimo (nombre comercial: CERTICAN) prednisolona (nombre comercial: PREDONIN), metilprednisolona (nombre comercial: MEDROL), ortoclon OKT3 (nombre comercial: MUROMONAB CD3), globulina antilinfocítica humana (ALG, nombre comercial: ALBULIN), desoxiespergualina (DSG, hidrocloreuro de gusperimus, y nombre comercial: SPANIDIN).

Los ejemplos de los antibióticos incluyen cefuroxima sódica, trihidrato de meropenem, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuten, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxilo hidrocloreuro. Los ejemplos de los antibióticos como inhalantes incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxilo hidrocloreuro.

Los ejemplos del esteroide, en el caso de las preparaciones externas, incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinónido, furanocarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesónido, valerato de diflucortolona, amcinónido, halcinónido, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodon, valerato acetato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona, y fludrocortida. Los ejemplos de las medicinas internas y los inyectables incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, y betametasona. Los ejemplos de los inhalantes incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesónido, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furanocarbonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, y succinato sódico de metilprednisolona.

Los ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropil azuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, Clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, farnesil indometacina, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofeno, ibuprofen piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofen axetilo, cetoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, napageln crema, epirizol, hidrocloreuro de tiaramida, hidrocloreuro tinoridina, emorfazona, sulpirina, Migrenina, Saridon, Sedes G, Amipilo N, Sorbon, antipiréticos sistémicos de pirina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, formulación de simetrida, y antipiréticos sistémicos de antipirina.

Los ejemplos del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARDs, fármaco antirreumático de acción lenta) incluyen aurotioglucosa, aurotiomalato sódico, auranofina, actarit, preparaciones de D-penicilamina, lobenzarit disódico, bucilamina, hidroxicloquina, salazosulfapiridina, metotrexato, y leflunomida.

Los ejemplos de las preparaciones enzimáticas antiinflamatorias incluyen cloruro de lisozima, bromelaina, pronasa, serrapeptasa, o formulación de estreptoquinasa-estreptodornasa.

Los ejemplos de los agentes protectores de cartílago incluyen hialuronato sódico, glucosamina, sulfato de condroitina, y polisulfato de glucosaminoglucano.

Los ejemplos de las prostaglandinas (en lo sucesivo abreviado como "PG") incluyen un agonista del receptor de PG, y un antagonista del receptor de PG receptor. Los ejemplos del receptor de PG receptor incluyen receptor de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), receptor de PGD (DP, CRTH2), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP), o receptor de TX (TP).

Los ejemplos del inhibidor de prostaglandina sintasa incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, cetoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, Meloxicam, oxaprozinas, parsalmida, piroxeno, piroxicam, piroxicam betadex, cinamato de piroxicam, indometacinato de tropina, zaltoprofeno, y pranoprofeno.

Los ejemplos de los inhibidores de IL-1 (incluyendo preparaciones de proteína tales como un antagonista del receptor de IL-1 humana) incluyen anakinra.

Los ejemplos de los inhibidores de IL-6 (incluyendo preparaciones de proteína tales como un anticuerpo anti-receptor de IL-6) incluyen MRA.

Los ejemplos de los inhibidores de TNF- $\alpha$  (incluyendo preparaciones de proteína tales como un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ ) incluyen infliximab, adalimumab, y etanercept.

Los ejemplos del inhibidor de la fosfodiesterasa incluyen rolipram, cilomilast (nombre comercial: Ariflo), Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BGL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485, o ONO-6126 como inhibidor de PDE-4.

Los ejemplos del inhibidor de la liberación de mediadores incluyen tranilast, cromoglicato sódico, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, y pemilolast potásico.

Los ejemplos de los fármacos antihistamínicos incluyen fumarato de cetotifeno, mequitazina, hidrocloreuro de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, hidrocloreuro de epinastina, astemizol, ebastina, hidrocloreuro de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, hidrocloreuro de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato mometasona, mizolastina, BP-294, yolast, auranofina, y acrivastina.

### **Efecto de la Invención**

El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de unirse al receptor de S1P (concretamente, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8). Por lo tanto en mamíferos (p. ej., seres humanos y animales distintos de seres humanos tales como monos, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, y ratones), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para el rechazo de trasplantes, la supresión del órgano trasplantado, la enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad aguda de injerto contra anfitrión durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, síndrome de Behcet, esclerodermia, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, psoriasis, alergias alimentarias, y alergia a fármacos químicos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína)), enfermedades inflamatorias (p. ej., venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de aorta o sepsis, angitis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedades respiratorias (p. ej., fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (p. ej., diabetes de tipo 1), enfermedades del sistema circulatorio (p. ej., trastornos por isquemia y reperfusión, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina), diversos trastornos edematosos desarrollados a partir de hiperpermeabilidad vascular (p. ej., infarto de miocardio, infarto cerebral, coagulación intravascular diseminada (DIC), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo multiorgánico), traumatismo (p. ej., escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tales como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis de los glomérulos renales, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer), leucemia, cerebral embolia, anomalía isquémica de diversos órganos, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, enfermedades genéticas, y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, Enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica), y similares.

### **Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención**

La presente invención se describirá con mayor detalle en los siguientes Ejemplos.

Sin embargo, no se considera que la presente invención esté restringida por los mismos.

Con respecto a la separación cromatográfica o la TLC, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo empleado y una razón se expresa en volumen. El amoníaco acuoso que se va a utilizar es un amoníaco acuoso al 28% asequible comercialmente.

5 Un disolvente entre paréntesis mostrado en el RMN se utilizó para la medición.

Un difractograma de rayos X de polvo se midió en las siguientes condiciones: Dispositivo: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS, fabricado por BRUKER axs; Ánodo: Cu; Filtro: Ninguno; Voltaje: 40 kV; Corriente eléctrica: 40 mA; Tiempo de exposición: 5 min.

10 La intensidad relativa mostrada en las tablas se expresa como un porcentaje con respecto al pico máximo (ajustado al 100%).

15 La calorimetría de barrido diferencial (CBD) se midió en las siguientes condiciones: Dispositivo: CBD 822e, fabricado por METTLER TOLEDO; Cápsula de muestra: cápsula de aluminio abierta; Velocidad de flujo del gas argón: 40 mL/min; Tasa de calentamiento: indicada en cada Ejemplo.

#### **Ejemplo de Preparación 1: 6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona**

20 A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (24,3 g) en acetona (160 mL), se le añadieron bromuro de bencilo (29,4 mL) y carbonato de potasio (31,1 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40°C durante 3,5 horas. Después de separar mediante filtración la materia insoluble y concentrar el producto filtrado, el resultante se lavó con una mezcla disolvente de terc-butil metil éter-hexano (1:4), para obtener de este modo el compuesto del título (34,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

25 **Ejemplo de Preparación 2: 7-(benciloxi)-4-metil-1,2-dihidronaftaleno**

A una solución del compuesto (34,5 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 1 en tetrahidrofurano (300 mL), se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución en éter dietílico de 3 mol/L, 55 mL) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se vertió en solución acuosa de cloruro de amonio saturada con hielo. Después de añadir 2 mol/L de ácido clorhídrico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y a salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10: 1), para obtener de este modo el compuesto del título (24,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 15:1)

#### **Ejemplo de Preparación 3: 6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído**

40 A oxiclورو de fósforo (26,7 g), se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (60 mL) a 0°C, seguido de agitación durante 20 minutos. A continuación, se añadió a esto gota a gota lentamente una solución del compuesto (24,8 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 2 en cloruro de metileno (60 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió sobre hielo y a continuación se dejó estar durante un momento. A continuación, el resultante se extrajo con una mezcla disolvente de hexano-acetato de etilo (1:2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y a salmuera, se secó y se concentró. El sólido obtenido se lavó con terc-butil metil éter, para obtener de este modo el compuesto del título (19,9 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

#### **Ejemplo de Preparación 4: 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído**

50 A tianisol (35 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (140 mL) a 0°C. A continuación, el compuesto (9,17 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 3 se añadió en porciones a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, añadiendo a continuación una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 mol/L. Después de lavar con terc-butil metil éter, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 2:1), para obtener de este modo el compuesto del título (6,03 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 TLC: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

#### **Ejemplo de Preparación 5: 6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído**

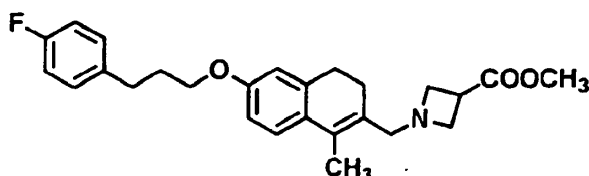
El procedimiento del Ejemplo de Preparación 1 se llevó a cabo de una manera similar aunque utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo de Preparación 4 como sustituto de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

aunque utilizando 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano como sustituto de bromuro de bencilo, para obtener de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,50, 5,50 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,50 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 2,47 - 2,56 (m, 5H), 2,04 - 2,14 (m, 2H).

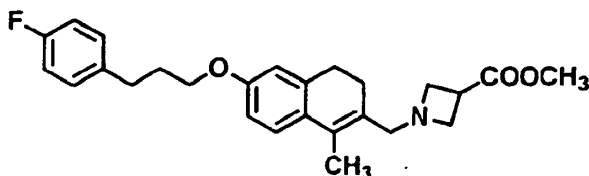
**Ejemplo de Preparación 6: 1-({6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo**



A una solución en tetrahidrofurano (50 mL) del compuesto (5,04 g) preparado en el Ejemplo de preparación 5, se le añadieron sucesivamente trietilamina (4,33 mL), hidrocloreto de azetidín-3-carboxilato de metilo (4,71 g, que se preparó en Ejemplo de preparación 38 descrito más abajo), y triacetoxiborohidruro de sodio (9,88 g) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriando con hielo. La mezcla resultante se concentró, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua, y salmuera. El resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:1 a 1:6), para obtener de este modo el compuesto del título (6,12 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,11 - 7,21 (m, 3H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 6,66 - 6,74 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 - 3,58 (m, 2H), 3,23 - 3,40 (m, 5H), 2,78 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 2,22 - 2,31 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,00 - 2,13 (m, 2H).

**Ejemplo de Preparación 7: ácido 1-({6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**



A una solución metanólica (120 mL) del compuesto (6,02 g) preparada en el Ejemplo de preparación 6, se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio acuoso (40 mL gota a gota enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas enfriando con hielo. A la mezcla, se le añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (40 mL). La materia insoluble generada se filtró, se lavó con agua, y se secó. El sólido obtenido se recrystalizó en agua-tetrahidrofurano, para obtener de este modo el compuesto del título (5,55 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión: 154,0-155,3°C;

**Ejemplo de Preparación 32: 1-(metoximetoxi)-3-propilbenceno**

Se añadieron cloruro de metoximetilo (8,4 mL) y carbonato de potasio (30 g) a una solución en N,N-dimetilformamida (150 mL) de 3-propilfenol (10 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50°C durante un día. La solución de reacción se vertió en agua helada. La materia insoluble se separó mediante filtración, y se extrajo con una mezcla disolvente de hexano-acetato de etilo (1:1). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El resultante se secó sobre magnesio sulfato, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano solo a hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener de este modo el compuesto del título (8,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,64 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (dd, J = 8,50, 7,50 Hz, 1H), 6,80 - 6,88 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 1,56 - 1,71 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 33: 2-(metoximetoxi)-4-propilbenzaldehído**

Se añadió terc-butil litio (solución en pentano de 1,56 mol/L, 33,9 mL) a una solución en hexano (100 mL) del compuesto (7,95 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 32 a 0°C, seguido de agitación durante 30 minutos. A esto se le añadió N,N-dimetilformamida (5,12 mL) gota a gota. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sodio sulfato, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 14:1 a 10:1), para obtener de este modo el compuesto del título (4,94 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,44 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,75 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 34: 2-hidroxi-4-propilbenzaldehído**

Una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (50 mL) se añadió a una solución en 1,4-dioxano (10 mL) del compuesto (4,50 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 33, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (3,48 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,04 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,74 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 35: 2-metoxi-4-propilbenzaldehído**

Se añadieron carbonato de potasio (3,79 g) y yoduro de metilo (1,71 mL) a una solución en N,N-dimetilformamida (40 mL) del compuesto (3,00 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 34 a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y se extrajo con una mezcla disolvente de hexano-acetato de etilo (3:1). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sodio sulfato, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (8,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

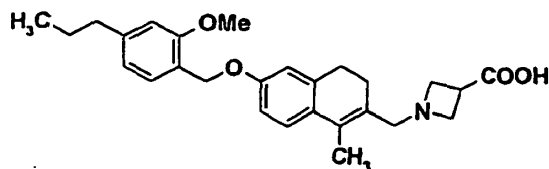
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,41 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,59-1,77 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 36: 1-(hidroximetil)-2-metoxi-4-propilbenceno**

Se añadió borohidruro de sodio (958 mg) a una solución metanólica (40 mL) del compuesto (3,02 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 35 a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sodio sulfato, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 a 3:1), para obtener de este modo el compuesto del título (2,87 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (s, 3M), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 37: ácido 1-((6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico**

Se realizaron procedimientos similares a los de los Ejemplos de Preparación 5, 6, y 7 aunque utilizando 1-(bromometil)-2-metoxi-4-propilbenceno (que se preparó añadiendo tribromuro de fósforo al compuesto preparado en el Ejemplo de Preparación 36 en éter dietílico a 0°C, y haciendo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora) como sustituto de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano, para obtener de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,86 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,12 - 4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 - 3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,15 - 2,31 (m, 5H), 1,57 - 1,74 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H);  
amorfo.

5

#### **Ejemplo de Preparación 38: hidrocloreto de azetidín-3-carboxilato de metilo**

Se añadió gota a gota Metanol (70 mL) agitando a 0°C a cloruro de tionilo (23,4 mL), y se añadió ácido azetidín-3-carboxílico (Núm. CAS 36476-78-5, 25 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (36 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

TLC: Rf 0,68 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  4,18 - 4,33 (m, 4H), 3,72 - 3,81 (m, 4H).

#### **Ejemplo de Preparación 41: 2-metoxi-4-propilfenol**

15

Se añadió paladio-carbono (5% en masa, 54 mg) a una solución en 2-propanol (2,5 mL) de eugenol (Núm. CAS 97-53-0, 500 mg) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a una temperatura externa de 50°C en una corriente de hidrógeno durante aproximadamente 4,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (447 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20

TLC: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 6:1).

#### **Ejemplo de Preparación 42: trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-4-propilfenilo**

25

Se añadió piridina (63,3 mL) a una solución en acetonitrilo (450 mL) del compuesto (100,0 g) preparado en el Ejemplo de Preparación 41. La solución de reacción se enfrió a una temperatura interna de -4°C, y se añadió lentamente gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (108,6 mL), seguido de agitación a una temperatura interna de alrededor de 0 a 10°C durante aproximadamente 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 0,5 mol/L (400 mL), y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (178,7 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30

TLC: Rf 0,63 (hexano:acetato de etilo = 6:1);

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,40, 2,00 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

35

#### **Ejemplo de Preparación 43: 2-metoxi-4-propilbenzoato de metilo**

A una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido (20 mL)-metanol (15 mL) del compuesto (5,00 g) preparado en el Ejemplo 42, se le añadieron trietilamina (4,70 mL), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPPP, 346 mg), y acetato de paladio (94 mg), seguido de agitación vigorosa a una temperatura interna de alrededor de 70°C en una atmósfera de monóxido de carbono durante aproximadamente 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió, y se diluyó con metil terc-butil éter (20 mL), y se le añadieron una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 3,5% (67,5 mL), ácido tiocianúrico (201 mg), y carbón activado (500 mg), seguido de agitación vigorosa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El precipitado se filtró. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (3,10 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

45

TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,73 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

50

#### **Ejemplo de Preparación 44: (2-metoxi-4-propilfenil)metanol**

Una solución de rojo de Al/tolueno (contenido 66,5%, 2,05 g) se añadió lentamente a una solución en tetrahidrofurano (3 mL) del compuesto (1,00 g) preparado en el Ejemplo de preparación 43 a una temperatura interna de 5°C, seguido de agitación a una temperatura interna de alrededor de 35°C durante aproximadamente 2,5 horas. Se añadió metanol (0,5 mL) a la solución de reacción a una temperatura interna de 9°C para detener la reacción. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio tetrahidratada al 50%, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (0,91 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55

60

TLC: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,16 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 45: 1-(clorometil)-2-metoxi-4-propilbenceno**

Se añadió piridina (79 mL) a una solución en dimetoxietano (640 mL) del compuesto (160 g) preparado en el Ejemplo de preparación 44. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (71,3 mL) agitando, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió, se le añadió agua con hielo, y se extrajo con metil terc-butil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (169 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,65 (hexano:acetato de etilo = 10:1);

$^1\text{H-NM}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53 - 2,64 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

**Ejemplo de Preparación 46: 6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenocarbaldehído**

Se añadió fosfato de potasio (189 g) a una solución en N,N-dimetilacetamida (584 mL) del compuesto (146 g) preparado en el Ejemplo de preparación 4 y el compuesto (162 g) preparado en el Ejemplo de preparación 45, seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y se le añadió agua. El precipitado se filtró y se secó. El producto bruto obtenido (263 g) se recrystalizó en una mezcla disolvente de acetato de etilo (520 mL)-heptano (2600 mL), para obtener de este modo el compuesto del título (213 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 6:1);

RMN  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,30 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 2,56 - 2,63 (m, 2H), 2,47 - 2,54 (m, 5H), 1,58 - 1,73 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

**Ejemplo 47: 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil} metil)-3-azetidincarboxilato de etilo**

Se añadieron trietilamina (95,5 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (145 g) a 0°C a una solución en tetrahidrofurano (800 mL) del compuesto (200 g) preparado en el Ejemplo 46, seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo (400 mL) del compuesto (113 g) preparado en el Ejemplo 38-1 a la mezcla resultante, seguido de agitación a 30 - 40°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio, se secó, y se concentró, para obtener de este modo el compuesto del título (281 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,16 (c, J = 7,00 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 3,25 - 3,38 (m, 5H), 2,64 - 2,72 (m, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 2,22 - 2,30 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,58 - 1,72 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

**Ejemplo 48: ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

Se añadió una solución acuosa (135 mL) de sodio hidróxido (28 g) a una solución metanólica (1320 mL) del compuesto (262 g) preparado en el Ejemplo 47, seguido de agitación a 40°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron 5 mol/L de ácido clorhídrico (135 mL) y agua (1050 mL), y el precipitado se filtró. El precipitado obtenido se lavó con una mezcla disolvente de metanol-agua (1:1) (470 mL), y se secó. El polvo obtenido se suspendió en acetona (2,0 L), seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió. El precipitado se filtró y se lavó con acetona (390 mL), para obtener de este modo el compuesto del título (191 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión 158-163°C;

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,72 (t, J = 8,06 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,50 Hz, 3H);

IR(KBr): 3418, 2957, 2931, 2820, 1605, 1500, 1382, 1250, 993, 489  $\text{cm}^{-1}$ ;

Espectro de difracción de rayos X de polvo: Los resultados de las mediciones se muestran en la Tabla 1 y el diagrama se muestra en la Fig. 1.

[Tabla 1]

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
d=10,48375	8,427	67,8
d=9,48985	9,312	24,9
d=8,47631	10,428	19,9
d=7,47227	11,834	48,0
d=6,99142	12,651	76,4
d=5,85132	15,129	10,1
d=5,27542	16,792	65,6
d=4,98672	17,772	49,7
d=4,84775	18,286	100,0
d=4,72367	18,771	34,0
d=4,60305	19,267	19,1
d=4,45544	19,912	37,8
d=4,19597	21,157	74,6
d=4,12497	21,525	34,5
d=3,99689	22,224	34,2
d=3,91138	22,716	27,2
d=3,79347	23,432	65,7
d=3,71787	23,915	42,7
d=3,50995	25,355	28,2
d=3,37123	26,417	16,4
d=3,29393	27,048	22,0

Calorimetría de barrido diferencial (CBD, tasa de calentamiento: 5°C/min): Se confirmó un pico endotérmico próximo a 170°C. El diagrama se muestra en la Fig. 2.

5

Espectro de difracción de rayos X de polvo: Los resultados de las mediciones se muestran en la Tabla 2 y el diagrama se muestra en la Fig. 3.

[Tabla 2]

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
10,47991	8,430	13,7
8,42050	10,497	11,1
7,36612	12,005	22,3
6,68490	13,233	17,2
5,68958	15,562	13,7
5,41787	16,347	64,1
5,25255	16,866	13,6
5,02870	17,622	31,6
4,83075	18,350	100,0
4,75633	18,640	43,4



valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
4,56545	19,427	44,9
4,49335	19,742	29,9
4,37825	20,266	27,6
4,21626	21,053	29,1
4,16364	21,322	20,9
4,01449	22,124	44,6
3,93543	22,575	17,4
3,83216	23,191	34,6
3,77205	23,566	46,3
3,69712	24,051	31,4
3,58866	24,789	35,6

Calorimetría de barrido diferencial (CBD, tasa de calentamiento: 10°C/min): Se confirmó un pico endotérmico próximo a 172°C. El diagrama se muestra en la Fig. 4.

5 **Ejemplo 49: monohidrato de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

10 Se añadió una mezcla disolvente de metanol (150 mL)-agua (15 mL) al compuesto (3,10 g) preparado en el Ejemplo 48. La mezcla resultante se calentó a 60°C hasta disolverlo completamente. A la solución resultante se le añadió agua (210 mL), y se dejó estar a 0°C durante 1 hora. El precipitado se filtró. El precipitado obtenido se lavó con una mezcla disolvente de metanol-agua (2:3) y se secó, para obtener de este modo el compuesto del título (cristal de tipo A) (2,89 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

15 RMN H<sup>1</sup>(CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,70 - 6,87 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,12 - 4,28 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 - 3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 5H), 1,57 - 1,74 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

Espectro de difracción de rayos X de polvo: Los resultados de las mediciones se muestran en la Tabla 3 y el diagrama se muestra en la Fig. 5.

20

[Tabla 3]

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
d=9,97990	8,854	100,0
d=7,93331	11,144	18,9
d=7,68139	11,511	24,0
d=7,28869	12,133	13,4
d=6,66106	13,281	64,6
d=6,32713	13,986	28,7
d=6,10808	14,490	12,0
d=5,80013	15,264	6,1
d=5,08879	17,413	61,6
d=4,77069	18,584	22,7
d=4,73380	18,730	19,6
d=4,59884	19,285	14,2
d=4,46361	19,875	21,8

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
d=4,23432	20,963	19,2
d=3,99706	22,223	52,3
d=3,95885	22,440	42,5
d=3,72944	23,840	22,2
d=3,70683	23,988	24,2
d=3,57303	24,900	24,0
d=3,54316	25,113	29,1

Calorimetría de barrido diferencial (CBD, tasa de calentamiento: 5°C/min): Se confirmaron picos endotérmicos próximos a 123°C y próximos a 168°C. El diagrama se muestra en la Fig. 6.

- 5 Se añadió una mezcla disolvente de metiletilcetona-agua (10:1) (3,75 mL) calentando a 70°C al compuesto del título (cristal de tipo A) (500 mg) preparado en este ejemplo. Después de disolver completamente la mezcla, la solución resultante se dejó estar a temperatura ambiente durante la noche, y con posterioridad se dejó estar a baja temperatura (alrededor de 5°C) durante 2 días. El sólido obtenido se recogió mediante un filtro, se secó a 40°C a presión reducida (alrededor de 6 mmHg) durante 4 horas, para obtener de ese modo un sólido de color blanco del compuesto del título (cristal de tipo B) (305 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Espectro de difracción de rayos X de polvo: Los resultados de las mediciones se muestran en la Tabla 4 y el diagrama se muestra en la Fig. 7.

15

[Tabla 4]

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
d=9,73547	9,076	77,1
d=7,87100	11,233	31,7
d=7,58344	11,660	29,3
d=6,83790	12,936	71,2
d=6,49668	13,619	59,4
d=6,18156	14,317	13,9
d=5,60660	15,794	20,6
d=5,24141	16,902	71,3
d=5,10255	17,366	86,8
d=4,90216	18,081	49,1
d=4,71929	18,788	27,4
d=4,43114	20,022	87,8
d=4,14036	21,444	30,5
d=4,10430	21,635	30,2
d=3,96738	22,391	100,0
d=3,90770	22,738	61,3
d=3,79457	23,425	32,7
d=3,71500	23,934	41,6
d=3,62279	24,553	31,4
d=3,50981	25,356	28,3

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
d=3,05410	29,218	28,8

Calorimetría de barrido diferencial (CBD, tasa de calentamiento: 5°C/min): Se confirmaron picos endotérmicos próximos de 115°C y próximos a 167°C. El diagrama se muestra en la Fig. 8.

5 **Ejemplo 50: hidrocloreuro de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

Se añadió gradualmente ácido clorhídrico de 0,1 mol/L (5,54 mL) a una mezcla disolvente de metanol (8 mL)-agua (2 mL) del compuesto (201 mg) preparado en el Ejemplo 48 en un baño de hielo. La solución se liofilizó, para obtener de este modo el compuesto del título (218 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 - 7,48 (m, 2H), 6,63 - 6,92 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 3,23 - 4,71 (m, 12H), 2,65 - 2,82 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,41 Hz, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,50 - 1,79 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 51: 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de sodio**

Al compuesto (200 mg) preparado en el Ejemplo 48, se le añadió una solución acuosa de 0,1 mol/L de hidróxido de sodio (4,56 mL), y la solución se liofilizó. El residuo obtenido se disolvió en agua y se volvió a liofilizar, para obtener de este modo el compuesto del título (209 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,99 - 7,15 (m, 1H), 6,59 - 6,78 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33 - 3,49 (m, 2H), 3,07 - 3,30 (m, 5H), 2,45 - 2,70 (m, 4H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,23 Hz, 3H).

25 **Ejemplos 51-2 y 51-3**

Se llevó a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo 51 utilizando una solución acuosa de hidróxido de potasio o una solución acuosa de hidróxido de calcio en lugar de una solución acuosa de hidróxido de sodio, para obtener de ese modo los respectivos compuestos que tenían las siguientes propiedades físicas.

30 **Ejemplo 51-2: 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de potasio**

35 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 6,50 - 6,87 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,30 - 3,47 (m, 2H), 3,03 - 3,26 (m, 4H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 2,41 - 2,68 (m, 4H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,46 - 1,71 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

40 **Ejemplo 51-3: sal hemicálcica de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

45 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 - 7,40 (m, 2H), 6,67 - 6,90 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 3,94 - 4,42 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 - 3,56 (m, 1H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,52 - 2,62 (m, 2H), 2,28 - 2,41 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,54 - 1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

50 **Ejemplo 52: 1-oxido de 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de etilo**

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (57,3 mg) en un baño de hielo a una solución en diclorometano (2 mL) del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo 47, seguido de agitación durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El sólido amorfo obtenido (128 mg) se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 4:1 a diclorometano:metanol = 10:1) para aislar de ese modo individualmente los compuestos del título que tenía cada uno las siguientes propiedades físicas. Compuesto menos polar  
TLC:Rf 0,26 (acetato de etilo:metanol = 4:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 - 7,38 (m, 2H), 6,65 - 6,92 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,42 - 4,69 (m, 2H), 4,27 - 4,40 (m, 2H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,18 - 3,34 (m, 1H), 2,51 - 2,85 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,58 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Compuesto más polar

5 TLC: Rf 0,13 (acetato de etilo:metanol = 4:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 - 7,39 (m, 2H), 6,60 - 6,98 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,49 - 4,67 (m, 2H), 4,03 - 4,26 (m, 6H), 3,81 - 3,98 (m, 4H), 2,47 - 2,95 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,55 - 1,74 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 53: 1-óxido de ácido 1-((6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico**

Se añadió una solución acuosa de 5 mol/L de hidróxido de sodio (700  $\mu\text{L}$ ) en un baño de hielo a una mezcla disolvente de tetrahidrofurano-metanol (1:1) (2,8 mL) del compuesto (Compuesto menos polar, 43 mg) preparado en el Ejemplo 52, seguido de agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1), para obtener de este modo el compuesto del título (27 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Compuesto menos polar

20 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 - 7,37 (m, 2H), 6,65 - 6,92 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,82 - 5,00 (m, 2H), 4,40 - 4,59 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 - 3,42 (m, 1H), 2,63 - 2,78 (m, 2H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 2,36 - 2,53 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,53 - 1,75 (m, 2H), 0,90 - 0,99 (m, 3H).

25 El compuesto (compuesto más polar) preparado en el Ejemplo 52 se sometió al mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente, para obtener de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

Compuesto más polar

30 TLC: Rf 0,30 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,21 - 7,35 (m, 2H), 6,66 - 6,90 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,49 - 4,77 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,52 - 3,69 (m, 1H), 2,37 - 2,77 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,52 - 1,75 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**[Ejemplos Biológicos]**

35 Las actividades farmacológicas del compuesto de la presente invención se confirmaron mediante los siguientes Ejemplos Biológicos. Todas las operaciones se llevaron a cabo mediante métodos convencionales preparando células con elevada expresión génica basándose en las técnicas de ingeniería genética fundamentales. Asimismo, se han mejorado los métodos de medición, la exactitud de la medición, y/o la sensibilidad de la medición de los métodos de medición en la presente invención para la evaluación de los compuestos de la presente invención. Los detalles se describen más abajo. La preparación de las preparaciones histológicas también se llevó a cabo mediante métodos  
40 convencionales basándose en técnica de ingeniería genética con una modificación apropiada.

**Ejemplo Biológico 1: Medición de la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención sobre la unión de [ $^3\text{H}$ ]-PhS1P a EDG-6**

45 **[Método Experimental]**

Mediante la utilización de la fracción de la membrana celular de una célula de Ovario de Hámster Chino (CHO) que expresa en exceso EDG-6 y 1 mg de proteína/mL de la fracción de membrana, la reacción se llevó a cabo en una placa de análisis de 96 pocillos. En cada pocillo, se añadieron 80  $\mu\text{L}$  de una solución de vehículo (DMSO) diluida con  
50 2 x Tampón de Unión (Tris de 100 mmol/L pH 7,5, NaCl 200 mM, NaF 30 mM, BSA al 1%) o una solución de ligando que tenía una concentración dos veces superior y 40  $\mu\text{L}$  de [ $^3\text{H}$ ]-PhS1P (fitoesfingosin-1-fosfato de 5,5,6,6,-tetrafitio de 10 nmol/L, que se preparó de la siguiente manera. Un compuesto (anti-7: (4S)-4-[(1S,2R)-1-(benciloxi)-2-hidroxihexadec-3-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolizín-3-carboxilato de terc-butilo) preparado de acuerdo con el método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 38(34), 6027-6030 (1997)) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo  
55 en tetrahidrofurano en presencia de hexametildisililamiduro de potasio, para proteger de ese modo el grupo hidroxilo. A continuación, éste se trató en una solución de cloruro de hidrógeno/metanol para desbloquear el grupo acetónido. El compuesto obtenido de ese modo se hizo reaccionar con N,N-diethyl-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-amina en cloruro de metileno en presencia de tetrazol y a continuación se oxidó con ácido m-cloroperbenzoico. A continuación, se hizo reaccionar el presencia de catalizador ASCA-2 (fabricado por N.E. CHEMCAT CORPORATION, catalizador de paladio al 4,5%-platino al 0,5% portado sobre carbón activo, véase, Fine Chemical,  
60 1 de Octubre 1, 2002, páginas 5 a 14) en metanol en una atmósfera de tritio. El compuesto obtenido se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano en cloruro de metileno para obtener de ese modo el compuesto deseado). Adicionalmente, se añadieron 40  $\mu\text{L}$  de la solución de la fracción de membrana y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró mediante

aspiración con UTIFILTER de 96 pocillos, se lavó con 50 mL de un tampón de lavado (Tris de 50 mmol/L pH 7,5, BSA al 0,5%) tres veces y se secó a 60°C durante 45 minutos. A continuación, se añadieron 50 µL/pocillo de MicroScint 20 y la placa se cubrió con TopSeal-P. A continuación, se midió la radiactividad con TopCount (fabricado por Perkin Elmer Inc.).

5

#### [Resultados]

El compuesto de la presente invención mostró actividades inhibitoras sobre la unión de [<sup>3</sup>H]-PhS IP a EDG-6.

#### 10 Ejemplo Biológico 2: Recuento del número de linfocitos en sangre

##### [Método Experimental]

15 Los compuestos de ensayo se administraron oralmente a ratones macho BALB/c o ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Japan, Inc., 6-semanas de edad en el momento de su uso). De 4 a 72 horas después de la administración, la sangre se recogió de la aorta abdominal bajo anestesia de éter.

20 El número del recuento total de leucocitos, el recuento de linfocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento de eritrocitos, el recuento de plaquetas en sangre y el valor del hematocrito se midieron con un contador de células sanguíneas automático multifuncional (SF-3000, fabricado por Sysmex Corporation). La evaluación se realizó ajustando el recuento medio de células sanguíneas en un grupo al que se había administrado vehículo (grupo de vehículo) como 100% y calculando el porcentaje de vehículo a partir del recuento medio de células sanguíneas de cada grupo al que se había administrado el compuesto de ensayo. Basándose en las dosis de compuesto de ensayo y los porcentajes de vehículo con las dosis, se calculó la dosis del compuesto requerido para reducir el recuento de células sanguíneas a 50% como DE<sub>50</sub>.

25

#### [Resultados]

30 El compuesto de la presente invención redujo significativamente el número de linfocito en sangre a una dosis oral de 10 mg/kg. Los valores de DE<sub>50</sub> al cabo de 24 horas de la administración del compuesto preparado en el Ejemplo 37 fueron 0,029 mg/kg.

30

#### 35 Ejemplo Biológico 3: Evaluación de una actividad agonística contra EDG del compuesto de la presente invención mediante la verificación de cambios en la concentración de ión calcio [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>

35

##### [Método Experimental]

40 Células CHO que expresan en exceso el gen EDG-1, EDG-3, EDG-5, o EDG-8 humano se cultivaron en medio F12 de Ham (fabricado por Gibco BRL) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10%, penicilina/estreptomina, y blastidina (5 µg/ml). Las células cultivadas se incubaron en una solución 5 µM de Fura2-AM (medio F12 de Ham que contenía 10% de FBS, tampón HEPES 20 mM (pH 7,4), y probenecida 2,5 mM) a 37°C durante 60 minutos. Después de lavar una vez con solución de Hanks que contenía tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecida 2,5 mM, la placa se empapó en la misma solución. A continuación, la placa se colocó en un sistema de escrutinio de fármacos fluorescente (FDSS 6000; Hamamatsu Photonics K. K.) y se midió la concentración de ión calcio intracelular sin estimulación durante 30 segundos. Se añadió un compuesto de ensayo (concentración final: 1 nM a 10 µM, solución en dimetilsulfóxido (DMSO)) y se añadió S1P (concentración final: 100 nM) 5 minutos después de eso. A continuación, se midió el incremento de la concentración de ión calcio intracelular antes y después de la adición de S1P a intervalos de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 500 nm).

50

55 La actividad agonística del compuesto frente a cada EDG se determinó utilizando el valor pico debido a la estimulación con S1P en un pocillo que contenía DMSO como sustituto para el compuesto evaluado como un valor de control (A), en comparación con el valor antes de la adición del compuesto evaluado con el valor (B) incrementado en la razón fluorescente después de la adición, y calculando la razón de incremento (%) en la concentración de ión calcio intracelular [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> como: razón de incremento (%) = (B/A) x 100. Se determinaron las razones de los incrementos del compuesto a las concentraciones individuales y se calculó el valor de CE<sub>50</sub>.

55

#### [Resultados]

60 Se observó que el compuesto de la presente invención mostró una actividad agonística contra EDG-1, el valor de CE<sub>50</sub> del compuesto preparado en el Ejemplo 37 fue de 1,0 mmol/L.

60

Ejemplo Biológico 4: Modelo de dermatitis en ratón ocasionada por la aplicación continua de hapteno:

**[Método Experimental]**

Una solución al 1% (p/v) de 4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (en lo sucesivo, abreviada como "oxalon") se aplicó (20 µL) a una aurícula de la oreja (derecha, ambas caras) de ratones (BALB/c macho) para realizar la sensibilización primaria. Siete días después de la sensibilización, se aplicó una solución de oxalon al 1% (p/v) (20 µL) a cada aurícula de la oreja para la estimulación (Día 0). Se repitió el mismo procedimiento del Día 0 los Días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, y 16. Un compuesto de ensayo se disolvió en un vehículo y a continuación se administró oralmente o se aplicó a ambas caras de la oreja derecha (20 µL) antes de la aplicación de oxalon. Al grupo de control, solo se le aplicó vehículo. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de oxalon, se midió el grosor de la aurícula de la oreja del ratón con un calibrador de espesor con dial (OZAKI MFG. CO., LTD.) como una indicación de la eficacia del modelo de ratón de dermatitis inducida por la aplicación continua de hapteno.

**Ejemplo Biológico 5: Modelo de artritis inducida por coadyuvante****[Método Experimental]**

La evaluación se realizó utilizando ratas Lewis macho o hembra de 7 semanas de edad. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de las ratas, se inyectó subcutáneamente una suspensión de 500 µg/rata de células secas de Mycobacterium butiricum (Difco), que se empleó como coadyuvante, en parafina líquida en la almohadilla del pie derecho de cada rata, produciendo de ese modo un modelo de artritis inducida por coadyuvante en ratas.

Comparando el grupo de ensayo, a los que se administró oralmente el compuesto de ensayo, con un grupo de control, al que no se había administrado el compuesto de ensayo, se midieron los efectos terapéuticos o preventivos.

**Ejemplo Biológico 6: Modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)****(Caso 1) Administración del compuesto de la presente invención a partir del día de la sensibilización [Método Experimental]**

Se suspendió Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, Núm. Cat. 231141) muerto en agua destilada para inyectables para disolver MBP (Proteína básica de mielina, SIGMA, Núm. Cat. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerto: 1000 µg/mL, MBP: 60 µg/mL). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Coadyuvante Completo de Freund, CHEMICON, Núm. Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Ratas hembra LEW/CrIcrIj (Charles River Laboratories, Japan, Inc., 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) se sensibilizaron con antígeno mediante una sola inyección subcutánea (0,1 mL/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho bajo una ligera anestesia de éter, induciendo de ese modo los síntomas de la encefalomiелitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como Día 0.

Los síntomas de EAE de las ratas se observaron cada día desde el Día 8 al Día 20, y se evaluaron basándose en los siguientes criterios: Relajación de la cola: 1 punto, Parálisis incompleta de las patas traseras: 1 punto, Parálisis completa de las patas traseras: otro punto, e Incontinencia: 1 punto. La puntuación máxima fue 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

Utilizando una solución de MC al 0,5% (Solución de Metil Celulosa 400cP al 0,5 p/v%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Núm. Cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró oralmente a la fuerza en una cantidad de 5 mL/kg una vez al día desde antes del día de la sensibilización al Día 19. Al grupo de control, se le administró oralmente a la fuerza la misma cantidad de solución de MC al 0,5% una vez al día durante el mismo período. El peso corporal se midió cada día desde el Día 0 y la dosis se determinó basándose en el peso corporal de cada día.

**[Resultados]**

La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó comparando el grupo de ensayo, al que se administró oralmente el compuesto de ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró oralmente el vehículo. En este período de administración, el compuesto preparado en el Ejemplo 37 casi inhibió completamente el desarrollo de síntomas a una dosis oral de 0,1 mg/kg, e inhibió completamente el desarrollo de síntomas a una dosis oral de 0,3 mg/kg.

**(Caso 2) Administración del compuesto de la presente invención desde inmediatamente antes del desarrollo de los síntomas****[Método Experimental]**

5 Se suspendió Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, Núm. Cat. 231141) muerto en agua destilada para inyectables para disolver MBP (Proteína básica de mielina, SIGMA, Núm. Cat. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerto: 1000 µg/mL, MBP: 60 µg/mL). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Coadyuvante Completo de Freund, CHEMICON, Núm. Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Se sensibilizaron con antígeno ratas hembra LEW/CrICrlj (Charles River Laboratories, Japan, Inc., 6  
10 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) por medio de una única inyección subcutánea (0,1 mL/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho bajo ligera anestesia de éter, induciendo de ese modo los síntomas de encefalitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como Día 0,

15 Los síntomas de EAE de las ratas se observaron cada día a partir del Día 7 al Día 20, y se evaluaron basándose en los siguientes criterios: Relajación de la cola: 1 punto, Parálisis incompleta de las patas traseras: 1 punto, Parálisis completa de las patas traseras: otro punto, e Incontinencia: 1 punto. La puntuación máxima fue 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

20 Utilizando solución de MC al 0,5% (Solución de Metil Celulosa 400 cP al 0,5% p/v, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Núm. Cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró oralmente a la fuerza en una cantidad de 5 mL/kg una vez al día desde el Día 9 antes de la sensibilización al Día 19. A un grupo de control, se le administró oralmente a la fuerza la misma cantidad de solución de MC al 0,5% una vez al día durante el mismo período. El peso corporal se midió cada día desde el Día 9 y la dosis se determinó basándose en el peso corporal de  
25 cada día.

**[Resultados]**

30 La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó comparando el grupo de ensayo, al que se administró el compuesto del ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró oralmente vehículo. En este período de administración, el compuesto preparado en Ejemplo 37 casi inhibió completamente el desarrollo de síntomas a una dosis oral de 0,3 mg/kg.

**(Caso 3) Administración del compuesto de la presente invención después del desarrollo de los síntomas****[Método Experimental]**

35 Se suspendió Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, Núm. Cat. 231141) muerto en agua destilada para inyectables para disolver MBP (Proteína básica de mielina, SIGMA, Núm. Cat. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerto: 1000 µg/mL, MBP: 60 µg/mL). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Coadyuvante Completo de Freund, CHEMICON, Núm. Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Se sensibilizaron con antígeno ratas LEW/CrICrlj hembra (Charles River Laboratories, Japan, Inc.,  
40 6semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) por medio de una única inyección subcutánea (0,1 mL/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho bajo ligera anestesia de éter, induciendo de ese modo los síntomas de encefalitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como Día 0.

45 Los síntomas de EAE de las ratas se observaron cada día a partir del Día 10 a Día 20, y se evaluaron basándose en los siguientes criterios: Relajación de la cola: 1 punto, Parálisis incompleta de las patas traseras: 1 punto, Parálisis completa de las patas traseras: otro punto, e Incontinencia: 1 punto. La puntuación máxima fue 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

50 Utilizando una solución de MC al 0,5% (Solución de Metil Celulosa 400 cP al 0,5% p/v, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Núm. Cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró oralmente a la fuerza en una cantidad de 5 mL/kg una vez al día desde el Día 11 o Día 12 al Día 19 después de que todas las ratas desarrollaran los síntomas de EAE. A un grupo de control, se le administró oralmente a la fuerza la misma cantidad  
55 de solución de MC al 0,5% una vez al día durante el mismo período. El peso corporal se midió cada día desde el Día 10 y la dosis se determinó basándose en el peso corporal de cada día.

**[Resultados]**

60 La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó comparando el grupo de ensayo, al que se administró el compuesto del ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró oralmente vehículo:

**Ejemplo Biológico 7: Evaluación de la cardiotoxicidad (bradicardia)****[Método Experimental]**

5 Se insertó un catéter en la vena yugular y la arteria carótida (o en la vena femoral y la arteria femoral) de mamíferos (p. ej., rata SD y un conejo). La punta de la cánula arterial se conectó a un transductor de presión (DX-100, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.), midiendo de ese modo la presión arterial a través de un amplificador de presión y esfuerzo (AP-641G, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.) y midiendo el ritmo cardíaco a través de una unidad de medición del ritmo cardíaco instantáneo (AT-601G, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.), respectivamente.

10 Alternativamente, el ritmo cardíaco se midió con un electrocardiograma. Bajo anestesia o en estado de consciencia después de inducir el despertar, el compuesto de ensayo se administró intravenosamente u oralmente. A continuación, se midieron los cambios en la presión arterial y el ritmo cardíaco.

**[Resultados]**

15 La influencia del compuesto de la presente invención sobre la cardiotoxicidad fue leve. Por ejemplo, cuando el compuesto preparado en el Ejemplo 37 se administró intravenosamente a conejos a una dosis de 0,01 mg/kg, el ritmo cardíaco de los conejos disminuyó solo 20% o menos.

20 Cuando los valores de  $DE_{50}$  al cabo de 24 horas de la administración del compuesto de ensayo a una dosis determinada mediante el método de acuerdo con Ejemplo Biológico 2 se definieron como C mg/kg y la dosis determinada mediante el método de acuerdo con este ejemplo biológico, en el que el ritmo cardíaco disminuyó 20%, se definió como  $D_A$  mg/kg, la razón ( $D_A/C$ ) se puede definir como un índice de seguridad (A) ( $SI_A$ : índice de seguridad A) del compuesto.

**Ejemplo Biológico 8: Evaluación de la seguridad del compuesto de la presente invención****[Método Experimental]**

30 El compuesto de la presente invención se administró a la fuerza oralmente, a través de una sonda, al estómago de ratas SD (Crj:CD (SD) IGS, macho, 6 semanas de edad) una vez al día durante un período de 4 días a 14 días. Las ratas se diseccionaron el día de la administración, y se sometieron a la medición de diversos pesos de órganos, ensayo histopatológico, ensayo hematológico, y ensayo hematobioquímico.

**[Resultados]**

35 Se demostró que el compuesto de la presente invención es suficientemente seguro.

40 Cuando los valores de  $DE_{50}$  al cabo de 24 horas de la administración del compuesto de ensayo a una dosis determinada mediante el método de acuerdo con Ejemplo Biológico 2 se definieron como C mg/kg y la dosis determinada mediante el método de acuerdo con este ejemplo biológico, a la que el peso del hígado aumentó significativamente, se definió como  $D_B$  mg/kg, la razón ( $D_B/C$ ) se puede definir como índice de seguridad (B) ( $SI_B$ : índice de seguridad B) del compuesto.

**Ejemplos de Formulación**

45 **Los Ejemplos de Formulación que se pueden llevar a cabo en la presente invención se muestran más abajo.**  
**Formulación Ejemplo 1**

50 El ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico (100 g), carboximetilcelulosa cálcica (disgregante, 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0 g) y celulosa microcristalina (870 g) se mezclaron de una manera convencional, se troquelaron 10.000 comprimidos que contenían cada uno 10 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo de Formulación 2**

55 El ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico (100 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 L) se mezclaron de una manera convencional. A continuación la solución se filtró a través de un filtro a prueba de polvo, y a continuación se cargaron alícuotas de 5 ml en ampollas, que se trataron en autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían cada una 10 mg del ingrediente activo.

**[Aplicabilidad Industrial]**

60 El compuesto de la presente invención se puede aplicar a los siguientes medicamentos.



El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de unirse al S1P (en particular, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8). Por lo tanto, el compuesto es útil como agente preventivo y/o de tratamiento para mamíferos (por ejemplo, animales humanos, o no humanos tales como simios, óvidos, bóvidos, équidos, cánidos, félicos, lepóridos, ratas, y ratones), para: rechazo de trasplantes, supresión del órgano trasplantado, enfermedad de injerto contra anfitrión (p. ej., enfermedad aguda de injerto contra anfitrión durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso generalizado, síndrome de Behcet, esclerodermia, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, psoriasis, y alergia a fármacos químicos (p. ej., anestésicos tales como la lidocaína)), enfermedades inflamatorias (p. ej., venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de aorta o sepsis, angiitis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedades respiratorias (p. ej., fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (p. ej., diabetes de tipo I), enfermedades del sistema circulatorio (p. ej., trastornos por isquemia y reperfusión, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina), diversos trastornos edematosos desarrollados a partir de hiperpermeabilidad vascular (p. ej., infarto de miocardio, infarto cerebral, DIC (coagulación intravascular diseminada), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo multiorgánico), traumatismo (p. ej., escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tales como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis de los glomérulos renales, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (p. ej., cáncer), leucemia, cerebral embolia, anomalía isquémica de diversos órganos, choque con incompatibilidad de grupos sanguíneos durante la transfusión sanguínea, enfermedades genéticas, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, Enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica), y similares.

#### Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es un difractograma de rayos X de polvo de un compuesto preparado en el Ejemplo 48.  
La Fig. 2 es un diagrama de calorimetría de barrido diferencial (CBD) del compuesto preparado en el Ejemplo 48.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre  
 ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de etilo,  
 monohidrato de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 hidrocloreto de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de sodio,  
 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de potasio,  
 sal hemicálcica de 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, y  
 1-óxido de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es un agonista de EDG-1, un agonista de EDG-6 y/o un agonista de EDG-8.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que es un agonista de EDG-1.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6 y/o EDG-8.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, donde la enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6 y/o EDG-8 es el rechazo en el trasplante de un órgano, tejidos, y/o células, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, asma, fallo multiorgánico, lesión por isquemia-reperfusión, tumores malignos, y/o enfermedad neurodegenerativa.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde el rechazo en el trasplante de órganos, tejidos, y/o células es un rechazo en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, vascular, médula, hueso, células de médula ósea, células neuronales, y/o células de los islotes pancreáticos; la enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad del colágeno, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes autoinmunitaria, fibrosis pulmonar, y/o fibrosis hepática, y la enfermedad alérgica es la dermatitis atópica, la enfermedad por polen, y/o la alergia alimentaria.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es un agente inmunosupresor y/o un agente que ocasiona linfopenia.
10. Un agente que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo, combinado con uno o al menos dos agentes seleccionados del grupo que consiste en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de células T, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo utilizado en la supresión inmunitaria, un agente para el tratamiento del rechazo, un antibiótico, un agente antiviral, y un agente antifúngico.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con EDG-1, EDG-6 y/o EDG-8.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un éster del mismo, para su uso como agente inmunosupresor y/o agente que ocasiona linfopenia.
13. Un cristal de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, que tiene un ángulo de difracción  $2\theta$  a 8,427, 9,312, 10,428, 11,834, 12,651, 15,129, 16,792, 17,772, 18,286, 18,771, 19,267, 19,912, 21,157, 21,525, 22,224, 22,716, 23,432, 23,915, 25,355, 26,417 y 27,048 en el espectro de difracción de rayos X de polvo y/o espectro de resonancia de absorción de infrarrojos a 3418, 2957, 2931, 2820, 1605, 1500, 1382, 1250, 993 y 489  $\text{cm}^{-1}$ .

14. Un cristal de monohidrato de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, que tiene un ángulo de difracción  $2\theta$  a 8,854, 11,144, 11,511, 12,133, 13,281, 13,986, 14,490, 15,264, 17,413, 18,584, 18,730, 19,285, 19,875, 20,963, 22,223, 22,440, 23,840, 23,988, 24,900 y 25,113 espectro de difracción de rayos X de polvo.

5

15. Un cristal de monohidrato de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, que tiene un ángulo de difracción  $2\theta$  a 9,076, 11,233, 11,660, 12,936, 13,619, 14,317, 15,794, 16,902, 17,366, 18,081, 18,788, 20,022, 21,444, 21,635, 22,391, 22,738, 23,425, 23,934, 24,553, 25,356 y 29,218 espectro de difracción de rayos X de polvo.

Fig.1

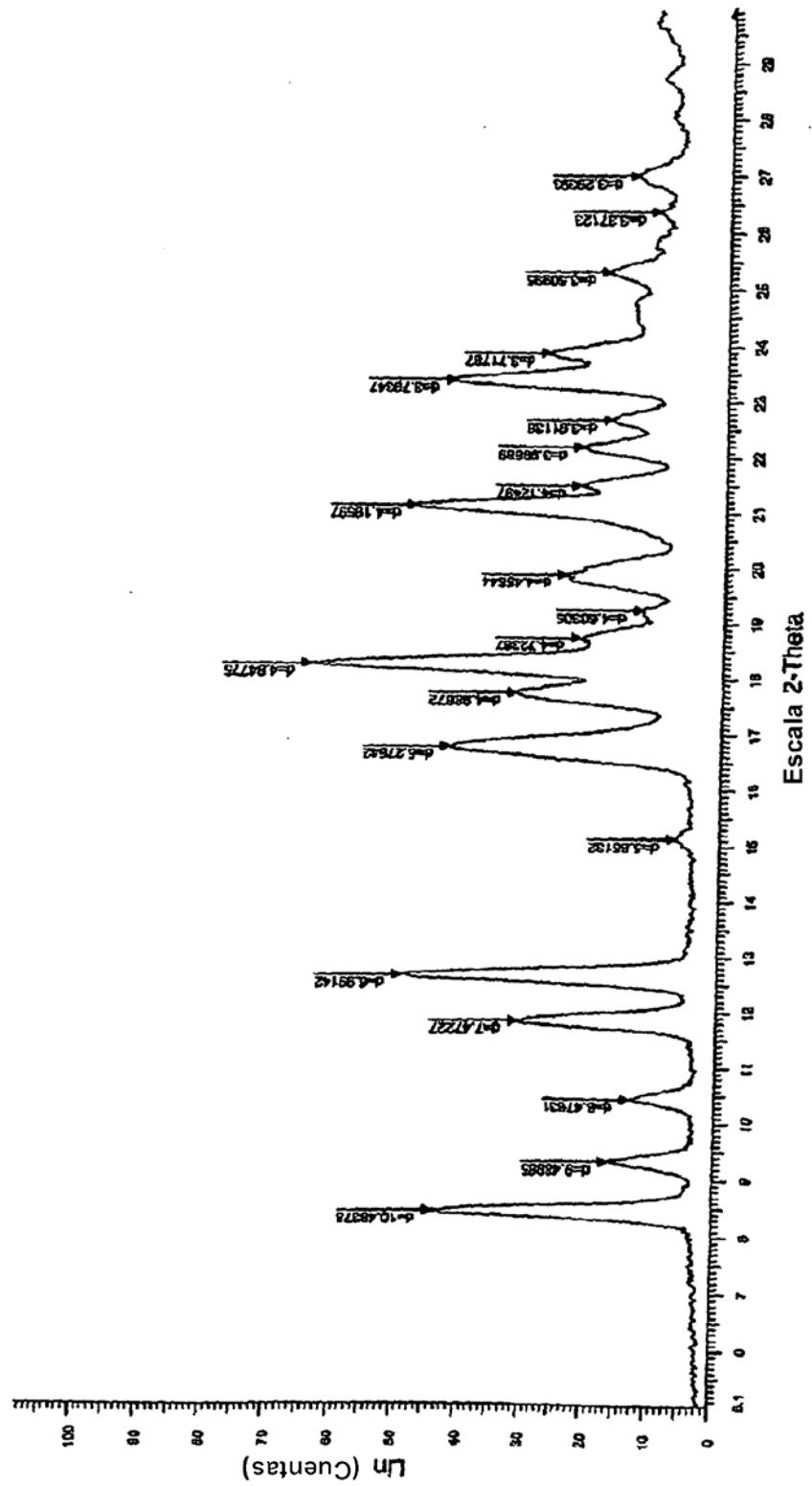


Fig.2

