

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 346**

51 Int. Cl.:

C07C 229/14 (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2005 E 11168698 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2371811**

54 Título: **Derivado de ácido azetidinacarboxílico 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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2014

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)

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 2 519 346 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 azetidincarboxílico y uso medicinal del mismo

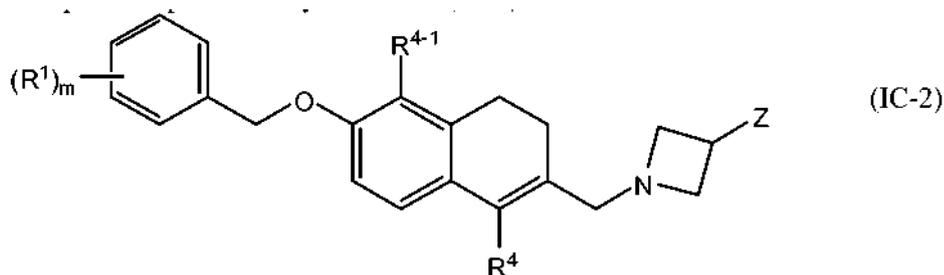
5 **Campo técnico**

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

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la fórmula (IC-2):



15

donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se describen posteriormente; una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo, y

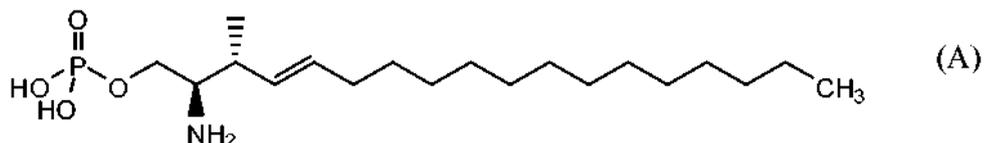
20

(2) un medicamento que contiene el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un fármaco del mismo como ingrediente activo.

Antecedentes en la técnica

25

La esfingosina-1-fosfato (S1P) representada por la fórmula (A) es un lípido que se sintetiza a raíz de la renovación metabólica intracelular de esfingolípidos o la acción extracelular de esfingosina quinasa secretoria. Se ha señalado que la S1P actúa como mensajero intercelular e intracelular (Biochem. Pharm., 58, 201 (1999)).



30

Se conocen, como receptores de S1P, EDG-1 que es un receptor acoplado a proteína G y sus moléculas análogas, EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8 (también denominados S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄, y S1P₅, respectivamente). Estos 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 suministran señales a las células a través de la proteína G acoplada a los receptores. Se conocen G_s, G_i, G_q, y G_{12/13}, etc. como las proteínas G a las que se puede acoplar el receptor S1P, y se considera que el receptor está implicado en respuestas tales como aumento de proliferación celular, supresión de proliferación celular, inducción de quimiotaxis celular, e inhibición de quimiotaxis celular.

35

40

Se conocen a partir de experimentos *in vitro*, como acciones biológicas de S1P, la inhibición de la migración de células de músculo liso o células cancerígenas, agregación de plaquetas, inducción de quimiotaxis celular, inhibición de quimiotaxis celular, y similares y, como resultado de los experimentos *in vitro*, se conoce que la S1P muestra efectos de control de la presión sanguínea, estimulación de la angiogénesis, reducción del flujo sanguíneo renal, inhibición de fibrosis pulmonar, estimulación del retorno de linfocitos en órganos linfáticos, y similares. Se considera que estos efectos fisiológicos diversos están mediados por los receptores de S1P existentes en la membrana celular. Sin embargo, apenas se ha aclarado, exceptuando algunos casos, qué subtipos de receptores de S1P median estos efectos en la práctica.

45

50

Recientemente, en un estudio con ratones que carecen de EDG-1, se ha indicado rotundamente que S1P induce la angiogénesis a través de EDG-1 (J. Clin. Invest., 106, 951 (2000)). Por lo tanto, se ha sugerido que se use un agonista de EDG-1 como agonista para el tratamiento de enfermedades causadas por anangioplasia. Por ejemplo, se usa como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad arterial periférica tal como arteriosclerosis

obliterante, tromboangieítis obliterante, enfermedad de Buerger, o neuropatía diabética; venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal o fístula anal; aneurisma disecante de la aorta, sepsis, enfermedad inflamatoria tal como angeítis, nefritis o neumonía, diversas enfermedades edematosas implicadas en isquemia de diversos órganos y aumento de la permeabilidad sanguínea, por ejemplo, infarto del miocardio, infarto cerebral, angina, coagulación intravascular diseminada (CID), pleuritis, insuficiencia cardiaca congestiva, fallo multiorgánico, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, y similares. Además, el agonista de EDG-1 también se puede usar como agente para potenciar la curación de heridas de córnea, piel, órganos digestivos, o similares o, por ejemplo, como agente para la prevención y/o el tratamiento de úlcera de decúbito, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o similares. Además, el agonista de EDG-1 también se puede usar como activador preoperatorio, postoperatorio, y/o pronóstico para los vasos sanguíneos que acompañan el trasplante de diversos órganos, por ejemplo, como activador de adhesión de órganos trasplantados tales como trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado.

Por otra parte, EDG-6 se localiza y se expresa fuertemente en células de los sistemas linfático y hematopoyético incluyendo bazo, leucocitos, glándulas linfáticas, timo, médula ósea, pulmón y similares, lo que sugiere la posibilidad de que EDG-6 se encuentra estrechamente relacionado con los efectos de la S1P en el curso de inflamación o en el sistema inmune (Biochem. Biophys. Res. Commun., 268, 583 (2000)).

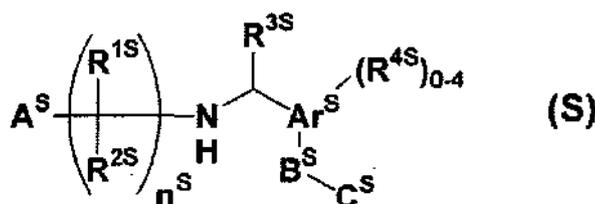
Además, se conoce que el polipéptido EDG-6 o su homólogo está implicado en inmunomodulación, antiinflamación y similares de una forma similar a EDG-1, lo que contribuye al uso potencial de estas sustancias en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis, distrofia muscular, y similares), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína), y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (por ejemplo, cáncer y similares), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración de linfocitos en un tejido, tales como fallo multiorgánico y lesión por reperfusión después de isquemia, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, y similares.

Mientras tanto, se ha conocido que EDG-8 se expresa principalmente en células neuronales, de modo que se puede usar EDG-8 para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica).

Por lo tanto, 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 al trasplante, supresión del órgano trasplantado, enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo, enfermedad aguda de injerto contra huésped durante trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia gravis, y distrofia muscular), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína), y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (por ejemplo, cáncer), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración de linfocitos en un tejido, tales como fallo multiorgánico y lesión por reperfusión después de isquemia, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica).

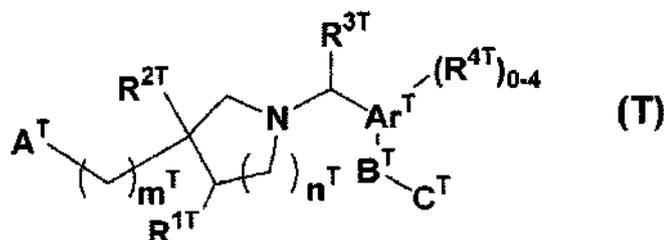
En los últimos años, se ha informado que el agonista de EDG-1 es útil como inmunosupresor. Sin embargo, no existe ninguna descripción de que el agonista o antagonista de EDG-6 sea útil como inmunosupresor (véase el Documento de Patente 1: WO 03/061567).

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



donde Ar^S representa fenilo o naftilo; A^S representa carboxi, o similar; n^S representa 2, 3 o 4; R^{1S} y R^{2S} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-6 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^{3S} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 hidroxilo o átomos de halógeno; los R^{4S} representan cada uno independientemente hidroxilo, un átomo de halógeno, carboxi, o similar; C^S representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, o similar o C^S es inexistente; y B^S representa fenilo, alquilo

C5-16, o similar (se extraen solamente 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):

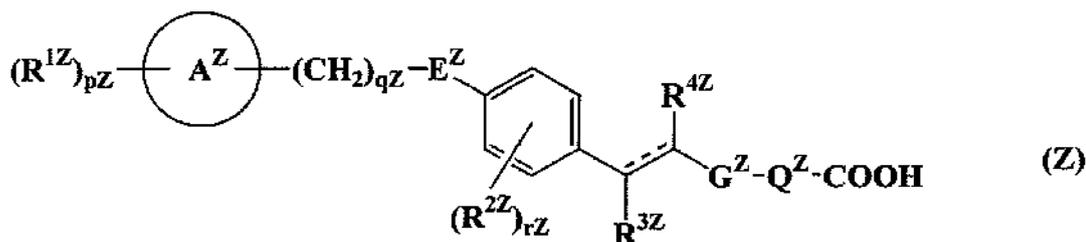


5

donde Ar^T representa fenilo o naftilo; A^T representa carboxi, o similar; m^T representa 0 o 1; n^T representa 0 o 1; R^{1T} y R^{2T} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-4 o fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o similar; R^{3T} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 que puede estar sustituido con hidroxilo o un átomo de halógeno, o similar; los R^{4T} representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-3, o similar; C^T representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, o similar o C^T es inexistente; y B^T representa fenilo, alquilo C5-16, o similar (se extraen solamente 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 (véanse el Documento de Patente 2: WO 03/062248 y el Documento de Patente 3: WO 03/062252).

15

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



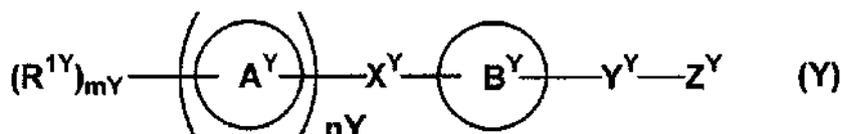
20

donde R^{1Z} representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro, o trifluorometilo; el anillo A^Z representa un anillo carbocíclico monocíclico C5-7 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^Z representa -CH₂-, -O-, -S- o NR^{6Z}-, en el que R^{6Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R^{2Z} representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; R^{3Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R^{4Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8, o R^{2Z} y R^{4Z} se pueden tomar conjuntamente para formar -CH₂CH₂- o -CH=CH-; G^Z representa -CONR^{7Z}-, -NR^{7Z}CO-, -SO₂NR^{7Z}-, -NR^{7Z}SO₂-, -CH₂NR^{7Z}- o -NR^{7Z}CH₂-, en los que R^{7Z} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8, o similar; Q^Z representa alquilo C1-4 o similar; p^Z representa 0 o un número entero de 1 a 5; q^Z representa un número entero de 4 a 6; r^Z representa 0 o un número entero de 1 a 4; y --- representa un enlace sencillo o un doble enlace, un profármaco del mismo, o una sal no tóxica del mismo se conoce que es agonista de EDG-1 (véase el Documento de Patente 4: WO 02/092068).

25

30

Además, se divulga que un compuesto representado por la fórmula (Y):



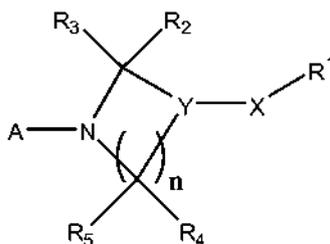
35

donde el anillo A^Y representa un grupo cíclico; el anillo B^Y representa un grupo cíclico que puede tener además un sustituyente o sustituyentes; X^Y representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos en la que un átomo del espaciador se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B^Y para formar un grupo anular que puede tener un sustituyente o sustituyentes; Y^Y representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos en la que un átomo del espaciador se puede tomar junto con un sustituyente del anillo B^Y para formar un grupo anular que puede tener un sustituyente o sustituyentes; Z^Y representa un grupo ácido que puede estar protegido; n^Y representa 0 o 1, donde cuando n^Y es 0, m^Y representa 1 y R^{1Y}

40

representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando nY es 1, mY es 0 o un número entero de 1 a 7 y R^{1Y} representa un sustituyente en el que cuando mY es 2 o más, una pluralidad de R^{1Y} son iguales o diferentes entre sí, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, tiene capacidad de unión al receptor de S1P (véase el Documento de Patente 5: WO 2005/020882).

5 El documento de Patente WO 2004/113330 proporciona un inmunosupresor, útil en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones con linfocitos, particularmente enfermedades asociadas con transducción de señal mediada por el receptor de EDG. Los compuestos tienen la siguiente fórmula:



10

en la que:

15 n es 1, 2 o 3;
 A se elige entre $-X_1C(O)OR_6$, $-X_1OP(O)(OR_6)_2$, $-X_1P(O)(OR_6)_2$, $-X_1S(O)_2OR_6$, $-X_1P(O)(R_6)OR_6$ y 1*H*-tetrazol-5-ilo; donde X_1 se elige entre un enlace y alquileo C_{1-3} ; y cada R_6 se elige independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;
 X es un enlace o se elige entre alquileo C_{1-4} , $-X_1OX_2$, $-X_1NR_7X_2$, $-X_1C(O)NR_7X_2$, $-X_1NR_7C(O)X_2$, $-X_1S(O)X_2$, $-X_1S(O)_2X_2$, $-X_1SX_2$ y heteroarileno C_{2-9} ; donde X_1 y X_2 se eligen independientemente entre un enlace y alquileo C_{1-3} ; R_7 se elige entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y cualquier heteroarileno de X está opcionalmente sustituido con un miembro del grupo elegido entre halo y alquilo C_{1-6} ;
 20 Y se elige entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} , donde cualquier arilo o heteroarilo de Y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales elegidos entre halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido y alcoxi C_{1-6} halosustituido;
 25 R_1 se elige entre arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} ; donde cualquier arilo o heteroarilo de R_1 está opcionalmente sustituido con un radical elegido entre aril C_{6-10} alquilo C_{0-4} , heteroaril C_{2-9} alquilo C_{0-4} , cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-4} , heterocicloalquil C_{3-8} alquilo C_{0-4} o alquilo C_{1-6} ; donde cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_1 puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco radicales elegidos entre halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido y alcoxi C_{1-6} halosustituido; y cualquier grupo alquilo de R_1 puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o un grupo elegido entre $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NR_7-$ y $-O-$; donde R_7 se elige entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halosustituido y alcoxi C_{1-6} halosustituido; y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, isómeros y profármacos del mismo.

35 Documento de Patente 1: WO 03/061567
 Documento de Patente 2: WO 2003/062248
 Documento de Patente 3: WO 2003/062252
 Documento de Patente 4: WO 2002/092068
 Documento de Patente 5: WO 2005/020882

40

Divulgación de la invención

Problemas a solucionar por la invención

45 Un inmunosupresor es útil para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, y/o rechace a transplante. Sin embargo, los inmunosupresores y los fármacos terapéuticos para enfermedades autoinmunes, que se usan en la actualidad, causan graves efectos secundarios con una frecuencia considerable. Además, numerosos inmunosupresores existentes tienen un efecto de duración insuficiente. Por lo tanto, se desea un nuevo fármaco que sea seguro, no tenga ningún efecto sobre enzimas metabólicas, y tenga una duración suficientemente prolongada y menos efectos secundarios como inmunosupresor y fármaco terapéutico para enfermedades autoinmunes.

50

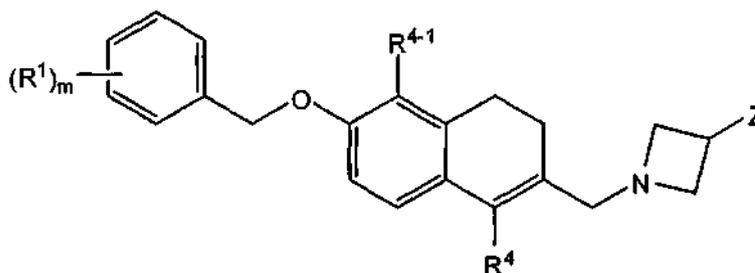
Medios para solucionar los problemas

55 Los inventores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos en compuestos que tienen capacidad de unión al receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) útiles como fármacos médicos. Como resultado, inesperadamente,

descubrieron que los compuestos de la presente invención indicaron un fuerte efecto agonista con respecto a un receptor de S1P, particularmente, EDG-1 y/o EDG-6. Además, también descubrieron que: una parte de los compuestos de la presente invención tienen un efecto agonista con respecto a EDG-8; los 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 después de 24 horas, pero esto no se puede esperar en absoluto de la actividad *in vitro* de los mismos. Además, sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de la presente invención no tienen efectos secundarios y son seguros para múltiples especies de animales. Por lo tanto, se ha completado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto representado por la fórmula (1C-2)



donde Z representa (1) un grupo carboxilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (2) un grupo hidroxilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (3) un grupo ácido hidroxámico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (4) un grupo ácido sulfónico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (5) un grupo ácido borónico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (6) un grupo carbamoilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (7) un grupo sulfamoilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (8) un grupo -P(=O)(OR²)(OR³), donde R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C1-8, o R² y R³ se unen conjuntamente para representar un grupo alquileo C2-4, o (9) un grupo tetrazolilo,

R¹ representa un átomo de halógeno, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes, o C1-8 alcoxi que puede tener un sustituyente o sustituyentes,

el "sustituyente" en "que puede tener un sustituyente o sustituyentes" se selecciona entre (1) alquilo C1-20, (2) alqueno C2-20, (3) alquino C2-20, (4) alquilideno C1-20, (5) un grupo cíclico, (6) alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, (7) oxo, (8) hidroxilo, (9) alquilo C1-20, (10) alqueno C2-20, (11) alquino C2-20, (12) hidroxilo protegido con un grupo cíclico, (13) acilo C1-20, (14) tioxo, (15) mercapto, (16) alquilo C1-20, (17) alqueno C2-20, (18) alquino C2-20, (19) mercapto sustituido con un grupo cíclico, (20) alquilsulfinilo C1-20, (21) alquilsulfonilo C2-20, (22) alquilsulfonilo C2-20, (23) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (24) alquilsulfonilo C1-20, (25) alquilsulfonilo C2-20, (26) alquilsulfonilo C2-20, (27) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (28) alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, (29) sulfino, (30) sulfo, (31) sulfamoilo, (32) carboxilo, (33) acilo C1-20, (34) acilo C1-20 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 C1-8) amino, (44) di(alquil C1-8) amino, (45) trifluorometilo, (46) trifluorometoxi, y (47) un átomo de halógeno,

R⁴ y R⁴⁻¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C1-8, o alquilo C1-8,

cuando m es 2 o más, en ese caso una pluralidad de R¹ pueden ser iguales o diferentes, una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo.

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

ácido 1-({6-[(2-etoxi-4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

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

ácido 1-({1-cloro-6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(4-etoxi-2-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi)-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-({6-[(4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,

azetidinarboxílico,

ácido 1-({5-yodo-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico, y
 ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico.

[3] el compuesto de acuerdo con el apartado anterior [1], que se selecciona entre

5 ácido 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-({6-[(4-isobutil-3-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-({6-[(2-etoxi-4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

10 ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2-etoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-etil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

15 ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2-(difluorometoxi)-4-propilbencil]oxi)-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

20 ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil}-3-azetidinarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxílico

monohidrato,

clorhidrato de ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-

azetidinarboxílico,

1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxilato sódico, y

1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidinarboxilato potásico.

25 [4] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el apartado anterior [2], una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo o un solvato del mismo;

[5] la composición farmacéutica de acuerdo con el apartado anterior [4], para su uso como agonista de EDG-1.

[6] la composición farmacéutica de acuerdo con el apartado anterior [4] para su uso en la prevención y/o el

30 tratamiento de rechazo a trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de islote pancreático, colagenopatía, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide,

esclerosis múltiple, nefritis lúpica, linfoma, tumor maligno, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino,

enfermedad de Crohn, diabetes autoinmune, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

[7] la composición farmacéutica de acuerdo con el apartado anterior [4], para su uso como agente

35 inmunosupresor y/o agente que causa linfopenia.

[8] el compuesto de acuerdo con el apartado anterior [2], una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o

un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de rechazo a trasplante de riñón, hígado,

40 corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de islote pancreático, colagenopatía, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, nefritis lúpica, linfoma, tumor

maligno, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmune, fibrosis

pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

[9] el compuesto de acuerdo con el apartado anterior [2], una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o

un solvato del mismo para la preparación de un agente inmunosupresor y/o un agente que causa linfopenia.

[10] un cristal de ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-

45 azetidinarboxílico, que tiene ángulos de difracción 2θ a 8,430, 10,497, 12,005, 13,233, 15,562, 16,347, 16,866,

17,622, 18,350, 18,640, 19,427, 19,742, 20,266, 21,053, 21,322, 22,124, 22,575, 23,191, 23,566, 24,051 y

24,789° en el espectro de difracción de rayos X en polvo y/o donde el punto de fusión es 155-165 °C.

En la presente memoria descriptiva, S1P significa esfingosina-1-fosfato ((25,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadec-4-enil-

50 1-fosfato). EDG significa gen de diferenciación endotelial que es un término genérico que incluye de EDG-1 a EDG-

8. Entre los EDG, EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8 (denominados S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄, y S1P₅,

respectivamente) se consideran receptores de S1P.

En la presente memoria descriptiva, un compuesto que tiene la capacidad de unión a un receptor incluye un

55 agonista, un antagonista, y un agonista inverso. El agonista incluye un agonista total y un agonista parcial.

En la presente invención, un compuesto preferente que tiene la capacidad de unión al receptor de S1P es un

agonista de EDG-1 que puede tener una actividad agonista frente a EDG-6 y/o un agonista de EDG-6 que puede

60 tener una actividad agonista frente a EDG-1.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de las enfermedades relacionadas con EDG-1 y/o EDG-6 incluyen

rechazo al trasplante, supresión del órgano transplantado, enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo,

enfermedad aguda de injerto contra huésped durante trasplante de médula ósea y similares), enfermedades

65 autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia gravis, y distrofia muscular),

enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, y alergia a

fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína)), asma, enfermedades inflamatorias, infección, úlcera,

linfoma, tumores malignos (por ejemplo, cáncer), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración de linfocitos en un tejido, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, insuficiencia cardíaca aguda, angina de pecho, apoplejía cerebral, traumatismo, enfermedad genética, enfermedad arterial periférica tal como arteriosclerosis obliterante, tromboangieítis obliterante, enfermedad de Buerger, neuropatía diabética, sepsis, angieítis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto del miocardio, trastorno edematoso, venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de la aorta, CID, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo multiorgánico, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, úlcera de decúbito, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, osteoporosis, fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática), neumonía intersticial, hepatitis crónica, cirrosis, insuficiencia renal crónica, y esclerosis glomerular renal. Además, 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 adhesión de órganos, tejidos, y/o células trasplantados en trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de la enfermedad relacionada con EDG-8 incluyen enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen todas las enfermedades que implican desnaturalización de nervios, y no están limitadas por las causas de las enfermedades. Las enfermedades neurodegenerativas de la presente invención también incluyen un trastorno nervioso. Ejemplos preferentes de las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedades neurológicas centrales tales como enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral amiotrófica familiar, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, atrofia olivopontocerebelosa, degeneración corticobasal, demencia familiar, demencia frontotemporal, demencia senil, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración estriatonigral, corea-ateetosis, distonía, síndrome de Meige, atrofia cerebelosa cortical tardía, paraplejía espástica familiar, enfermedad de la motoneurona, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Pick, disfunción neurológica después de embolia cerebral (por ejemplo, hemorragia cerebral tal como hemorragia intracerebral hipertensiva, infarto cerebral tal como trombosis cerebral y embolización cerebral, ataque isquémico transitorio, y hemorragia subaracnoidea), disfunción neurológica después de traumatismo cerebroespinal, enfermedad desmielinizante (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, cerebelitis aguda, y mielitis transversa), tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma), enfermedad del cerebro y la médula espinal que acompaña a una infección (por ejemplo, meningitis, absceso cerebral, CJD, y demencia por SIDA), y trastorno mental (por ejemplo, síndrome de trastorno de integración, trastorno bipolar, enfermedad nerviosa, trastorno psicossomático, y epilepsia). Como enfermedades neurodegenerativas, son más preferentes, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y similares. Además, los trastornos nerviosos incluyen todas las enfermedades con disfunción neuronal. Es decir, los trastornos incluyen generalmente trastornos reconocidos como síntomas en enfermedades. Ejemplos del trastorno en enfermedad de Parkinson o síndrome parkinsoniano incluyen temblores, rigidez muscular, movimiento lento, alteración de reflejos de posición, trastornos autonómicos, fenómenos de precipitación, trastorno de la marcha, y manifestación neurológica. La enfermedad de Alzheimer incluye demencia. La esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis lateral amiotrófica familiar incluyen atrofia muscular, debilidad muscular, disfunciones de las extremidades superiores, trastorno de la marcha, disartria, disfagia, y trastorno respiratorio.

En la presente memoria descriptiva, el rechazo incluye el rechazo agudo se produce dentro de 3 meses, el rechazo crónico que se produce a partir de entonces, y enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo, enfermedad aguda de injerto contra huésped durante trasplante de médula ósea y similares)

En la presente memoria descriptiva, el injerto significa un órgano trasplantado (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, e intestino delgado), un tejido trasplantado (por ejemplo, piel tal como un injerto de piel de grosor completo, un injerto epidérmico, un injerto dérmico, y un injerto de Davis; córnea; vasos; médula; hueso; tejido fetal; y similares), o células trasplantadas (por ejemplo, células de médula ósea, células madre hematopoyéticas, células madre de sangre periférica, células madre de sangre medular, células de islote pancreático, siendo las células de islote de Langerhans parte de las mismas, hepatocitos, células neuronales, y células epiteliales intestinales). Como órganos preferentes, se pueden citar riñón, hígado, corazón y pulmón. Como tejidos preferentes, se pueden citar piel, córnea, vasos, médula, y huesos. Como células preferentes, se pueden citar células de médula ósea, neuronas, y células de islote pancreático.

En la presente memoria descriptiva, "mediado por linfocitos T" significa que un linfocito T está implicado en cualquiera de los procesos de formación, exacerbación, y continuación de los trastornos.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad autoinmune incluye colagenosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome nefrótico, nefritis lúpica, síndrome de Sjogren, esclerodermia, miositis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y similares), enfermedad mixta del tejido conectivo, mixedema primario, enfermedad de Addison, anemia hipoplásica, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, trombopenia autoinmune, diabetes autoinmune (por ejemplo, diabetes del tipo I), uveítis, enfermedad antirreceptor, miastenia gravis, distrofitirotoxicosis muscular, tiroiditis, enfermedad de Hashimoto y similares.

5 En la presente memoria descriptiva, la enfermedad alérgica incluye dermatitis atópica, rinitis, conjuntivitis, enfermedades por polen, alergias alimentarias, alergia a fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína), y similares. Como enfermedad alérgica preferente, se puede citar dermatitis atópica, enfermedades por polen, y alergias alimentarias.

10 En la presente memoria descriptiva, el inmunosupresor significa un fármaco que se usa principalmente para la prevención y/o el tratamiento de rechazo a transplante. Se puede usar como tal fármaco, por ejemplo, un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de linfocitos T (es decir, un supresor de la función de linfocitos T), un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un anticuerpo utilizado en la supresión inmune, otros remedios para el rechazo, y similares. Esos fármacos se usan clínicamente para las enfermedades autoinmunes.

15 En la presente memoria descriptiva, el agente que causa 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, estimulación del retorno de linfocitos a un tejido linfático secundario, supresión de la recirculación de linfocitos desde los nódulos linfáticos a la sangre, y similares.

20 En la presente memoria descriptiva, el tejido linfático secundario incluye nódulos linfáticos, placa de Peyer (por ejemplo, un tejido linfático intestinal), bazo y similares.

25 En la presente memoria descriptiva, el efecto de estimulación del retorno de los linfocitos a un tejido linfático secundario significa estimulación 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. Debido a estos efectos, se pueden reducir los linfocitos en un sitio que sufre inflamación o rechazo, o similares. Además, 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 retorno 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 proteger de ese modo los linfocitos. Este efecto incluye la protección de linfocitos en una etapa previa al trasplante de administración de una gran cantidad de agente anticancerígeno. Se conoce que el tratamiento del cáncer mediante quimioterapia, o similares, con el uso de un agente anticancerígeno va acompañado de graves efectos secundarios tales como la hipofunción de las células hematopoyéticas, proporcionando de ese modo un paciente infectable. Se pueden reducir tales efectos secundarios mediante la función descrita anteriormente.

35 El compuesto de la presente invención se puede usar como fármaco antirrechazo y similares con un efecto preventivo para la infección bacteriana, por ejemplo, debido a que el compuesto que tiene efecto linfopénico no puede disminuir todos los linfocitos en el organismo.

40 En la presente memoria descriptiva, el efecto secundario implicado en el uso de un inmunosupresor significa trastorno renal, trastorno hepático, infección, 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 en el peso de un órgano.

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

50 En la presente memoria descriptiva, un "anillo carbocíclico" se refiere a un "anillo carbocíclico C3-15", por ejemplo. Un "anillo carbocíclico C3-15" incluye un anillo monocíclico o un anillo arilo carbocíclico policíclico C3-15, un anillo carbocíclico saturado en una parte o la totalidad del mismo, un anillo carbocíclico policíclico que presenta un enlace espiro, y un anillo carbocíclico policíclico que presenta una reticulación. Ejemplos del mismo incluyen anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, 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.

60 En la presente memoria descriptiva, un "anillo monocíclico o anillo carbocíclico bicíclico C5-12" se refiere a un anillo monocíclico o anillo arilo carbocíclico bicíclico C5-12 o el obtenido por saturación parcial o total del anillo. Ejemplos del mismo incluyen anillos de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, 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.

5 En la presente memoria descriptiva, un "anillo carbocíclico monocíclico C3-7" se refiere a un anillo arilo carbocíclico monocíclico C3-7 o el obtenido por saturación parcial o total del anillo. Ejemplos del mismo incluyen anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, y benceno.

10 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "anillo carbocíclico saturado monocíclico C3-7" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y cicloheptano.

15 En la presente memoria descriptiva, un "anillo heterocíclico" se refiere 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 o un anillo arilo heterocíclico policíclico 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 y el obtenido por saturación parcial o total del anillo, un anillo heterocíclico policíclico que presenta un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico que presenta una reticulación. Ejemplos del mismo incluyen 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, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -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, dihidrofurazano, 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, dihidroisquinolina, tetrahidroisquinolina, perhidroisquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, 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, dioxaspiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxaspiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaspiro[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.

60 En la presente memoria descriptiva, 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 el obtenido por saturación parcial o total del anillo" se refiere a un "anillo monocíclico o anillo arilo heterocíclico 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 el obtenido por saturación parcial o total del anillo, un anillo heterocíclico policíclico que presenta un enlace estiro, y un anillo heterocíclico policíclico que presenta una reticulación". Ejemplos del mismo incluyen anillos 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, ditiaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol,
 5 benzotiazol, benzoimidazol, 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,
 10 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, 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, bezoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, 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, tiaespiro[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.
 35

En la presente memoria descriptiva, 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 el que se obtiene por saturación de un anillo arilo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno,
 40 y/o un átomo de azufre, o el obtenido por saturación parcial o total del anillo. Ejemplos del mismo incluyen anillos 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, dihidrotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, dihidrotiodiazol, tetrahidrotiodiazol, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrotiadiazina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, y tiomorfolina.
 45

En la presente memoria descriptiva, el "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 conjuntamente con el 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" 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" que se ha mencionado anteriormente.
 50

En la presente memoria descriptiva, el "grupo cíclico" de un "grupo cíclico que puede tener además un sustituyente o sustituyentes", un "grupo cíclico que puede estar sustituido", y "sustituido con un grupo cíclico" representa el mismo "grupo cíclico" que se ha mencionado anteriormente.
 55

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" en "que puede estar sustituido" se selecciona entre (1) alquilo C1-20, (2) alquenilo C2-20, (3) alquinilo C2-20, (4) alquilideno C1-20, (5) un grupo cíclico, (6) alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, (7) oxo, (8) hidroxilo, (9) alquiloxi C1-20, (10) alqueniloxi C2-20, (11) alquiniloxi C2-20, (12) hidroxilo protegido con un grupo cíclico, (13) aciloxi C1-20, (14) tioxo, (15) mercapto, (16) alquiltio C1-20, (17) alqueniltio C2-20, (18) alquiniltio C2-20, (19) mercapto sustituido con un grupo cíclico, (20) alquilsulfonilo C1-24, (21) alquenilsulfonilo C2-20, (22) alquinilsulfonilo C2-20, (23) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (24) alquilsulfonilo C1-20, (25) alquenilsulfonilo C2-20, (26) alquinilsulfonilo C2-20, (27) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (28) C1-20
 60

alquilsulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (29) sulfino, (30) sulfo, (31) sulfamoilo, (32) carboxi, (33) acilo C1-20, (34) acilo C1-20 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 C1-8) amino, (44) di(alquil C1-8) amino, (45) trifluorometilo, (46) trifluorometoxi, y (47) un átomo de halógeno. Pueden existir en cualquier posición
5 sustituable, y puede existir cualquier número de sustituyentes sustituible.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C1-20" 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.
10

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C1-8" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alqueno C2-20" 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.
15

En la presente memoria descriptiva, el "alquino C2-20" 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.
20

En la presente memoria descriptiva, el "alquilideno C1-20" 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.
25

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C1-20" 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.
30

En la presente memoria descriptiva, el "alcoxi C1-8" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alqueno C2-20" 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.
35

En la presente memoria descriptiva, el "alquino C2-20" 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.
40

En la presente memoria descriptiva, el "alquiltio C1-20" 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.
45

En la presente memoria descriptiva, el "alqueno C2-20" 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.
50

En la presente memoria descriptiva, el "alquino C2-20" incluye etiniltio, propiniltio, butiniltio, pentiniltio, hexiniltio, heptiniltio, octiniltio, noniniltio, deciniltio, undeciniltio, dodeciniltio, trideciniltio, tetradeciniltio, pentadeciniltio, hexadeciniltio, heptadeciniltio, octadeciniltio, nonadeciniltio, icosiniltio, y los isómeros de los mismos.
55

En la presente memoria descriptiva, el "alquilsulfino C1-20" 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.
60

En la presente memoria descriptiva, el "alqueno C2-20" 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.
65

En la presente memoria descriptiva, el "alquino C2-20" incluye etinilsulfino, propinilsulfino, butinilsulfino,

pentinilsulfonilo, hexinilsulfonilo, heptinilsulfonilo, octinilsulfonilo, noninilsulfonilo, decinilsulfonilo, undecinilsulfonilo, dodecinilsulfonilo, tridecinilsulfonilo, tetradecinilsulfonilo, pentadecinilsulfonilo, hexadecinilsulfonilo, heptadecinilsulfonilo, octadecinilsulfonilo, nonadecinilsulfonilo, icosinilsulfonilo, y los isómeros de los mismos.

5 En la presente memoria descriptiva, el "alquilsulfonilo C1-20" incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo, octilsulfonilo, nonilsulfonilo, decilsulfonilo, undecilsulfonilo, dodecilsulfonilo, tridecilsulfonilo, tetradecilsulfonilo, pentadecilsulfonilo, hexadecilsulfonilo, heptadecilsulfonilo, octadecilsulfonilo, nonadecilsulfonilo, icosilsulfonilo, y los isómeros de los mismos.

10 En la presente memoria descriptiva, el "alquenilsulfonilo C2-20" incluye etenilsulfonilo, propenilsulfonilo, butenilsulfonilo, pentenilsulfonilo, hexenilsulfonilo, heptenilsulfonilo, octenilsulfonilo, nonenilsulfonilo, decenilsulfonilo, undecenilsulfonilo, dodecenilsulfonilo, tridecenilsulfonilo, tetradecenilsulfonilo, pentadecenilsulfonilo, hexadecenilsulfonilo, heptadecenilsulfonilo, octadecenilsulfonilo, nonadecenilsulfonilo, icosenilsulfonilo, y los isómeros de los mismos.

15 En la presente memoria descriptiva, el "alquinilsulfonilo C2-20" incluye etinilsulfonilo, propinilsulfonilo, butinilsulfonilo, pentinilsulfonilo, hexinilsulfonilo, heptinilsulfonilo, octinilsulfonilo, noninilsulfonilo, decinilsulfonilo, undecinilsulfonilo, dodecinilsulfonilo, tridecinilsulfonilo, tetradecinilsulfonilo, pentadecinilsulfonilo, hexadecinilsulfonilo, heptadecinilsulfonilo, octadecinilsulfonilo, nonadecinilsulfonilo, icosinilsulfonilo, y los isómeros de los mismos.

20 En la presente memoria descriptiva, el "acilo C1-20" incluye metanoílo, etanoílo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo, nonadecanoílo, icosanoílo, y los isómeros de los mismos.

25 En la presente memoria descriptiva, el "aciloxi C1-20" 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.

30 En la presente memoria descriptiva, el "mono (alquil C1-8) amino" incluye metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, y los isómeros de los mismos.

35 En la presente memoria descriptiva, el "di (alquil C1-8) amino" incluye dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metiletilamino, metilpropilamino, etilpropilamino y los isómeros de los mismos.

40 En la presente memoria descriptiva, el "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 carbamoílo que puede estar protegido", un "grupo sulfamoílo que puede estar protegido", y un "grupo amino que puede estar protegido" representa el mismo "sustituyente" del "que puede estar sustituido (con sustituyente)" que se ha mencionado anteriormente.

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

En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C1-10" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno y los isómeros de los mismos.

50 En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C2-4" incluye etileno, trimetileno, tetrametileno, y los isómeros de los mismos.

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

55 En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-10" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno, y los isómeros de los mismos.

60 En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C1-9" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C2-9" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, y los isómeros de los mismos.

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

En la presente memoria descriptiva, el "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos" significa un espaciador en el que están unidos continuamente de 1 a 8 átomos en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos de la cadena principal" se debería contar de modo que el número de átomos en su cadena principal sea 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 compuesto por 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre el grupo que consiste en alquileo C1-8 que puede estar sustituido, un alquenileno C2-8 que puede estar sustituido, alquinileno C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -(anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, 1,2,4-oxadiazol que puede estar sustituido, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C1-8" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, y los isómeros de los mismos

En la presente memoria descriptiva, el "alquenileno C2-8" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-8" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C1-7" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquenileno C2-7" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, y los isómeros de los mismos

En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-7" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente invención, un "grupo protector" de un "grupo ácido que puede estar protegido (con un grupo protector)" de Z es un grupo alquilo C1-20. Además, también es preferente un caso donde Z no está protegido.

En la presente invención, R¹ representa un átomo de halógeno, alquilo C1-8 que puede estar sustituido o alcoxi C1-8 que puede estar sustituido, y más preferentemente representa un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo sec-butoxi, y similares.

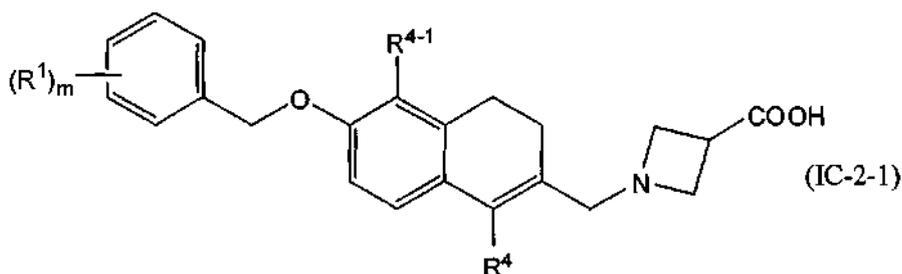
En la presente invención, R⁴ y R⁴⁻¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un grupo trifluorometilo o un grupo trifluorometoxi, y más preferentemente representan un átomo de hidrógeno, un átomo cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y similares.

En la presente invención, m representa preferentemente 2.

En la presente invención, es preferente un compuesto representado por la fórmula (IC-2) que contiene las combinaciones que se han enumerado anteriormente como grupos preferentes, anillos preferentes, y átomos presentes.

Un compuesto que está representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo, es lo más particularmente preferente:

fórmula (IC-2-1)



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente.

Además, en las fórmulas (IC-2), e (IC-2-1) mencionadas anteriormente, m es preferentemente 2, y la pluralidad de R¹ son iguales o diferentes. Además, las posiciones de sustitución son preferentemente las posiciones 2 y 4, las posiciones 3 y 4, y las posiciones 3 y 5, de forma particularmente preferente las posiciones 2 y 4.

Además, en la presente invención, los compuestos descritos en los Ejemplos, una sal de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos, y un solvato de los mismos, son todos preferentes. Ejemplos particularmente preferentes de los mismos incluyen ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(4-isobutil-3-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2-etoxi-4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({1-cloro-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({1-cloro-6-[(4-isobutil-2-metoxi-bencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(4-etoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(4-etil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, y ácido 1-({6-[(4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, una sal de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos y un solvato de los mismos. Ejemplos aún más particularmente preferentes de los mismos incluyen ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({1-cloro-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({1-cloro-6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi)-4-propilbencil]oxi)-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, y ácido 1-({6-[(4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, una sal de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos y un solvato de los mismos. Los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, y ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico, una sal de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos y un solvato de los mismos.

Isómeros

A menos que se mencione específicamente otra cosa, 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. Además, están incluidos en la presente invención todos los isómeros debidos a dobles enlaces, anillos, y anillos condensados (formas E, Z, cis y trans), isómeros debidos a la presencia de carbonos asimétricos o similares (configuración R, S, α y β, enantiómeros, y diastereómeros), materiales ópticamente activos que tienen rotación óptica (formas D, L, d y l), compuestos polares por 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. También están incluidos en la presente invención todos los tautómeros.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, como es evidente para los expertos en la materia: un símbolo α significa una configuración α; un símbolo β significar una configuración β; y un símbolo α/β significa una mezcla de configuración α y de configuración β en una proporción arbitraria. Se debe observar que, en la presente invención, un compuesto que tiene cada configuración como se ha descrito anteriormente no está limitado al que es básicamente puro y homogéneo siempre que el compuesto incluya la configuración predominante.

Sal, forma de N-óxido y solvato

Las sales del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables. Cada una de las sales es preferentemente no tóxica y soluble en agua. La sal del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) incluye preferentemente sales de metal alcalino (tal como potasio, sodio, y litio), sales de metal alcalinotérreo (tal como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutylamonio), sales de amina orgánica (tal 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 sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, y nitrato), y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato,

metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, y gluconato), o similares). Entre ellas, es preferente la sal sódica, la sal potásica, la sal de calcio, o el clorhidrato.

5 Las sales incluyen además una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario significa que en el compuesto representado por la fórmula (I) el átomo de nitrógeno está cuaternarizado con un grupo R⁰. El grupo R⁰ representa alquilo C1-8 que puede estar sustituido con fenilo.

10 Una forma de N-óxido del compuesto representado por la fórmula (I) representa aquella en la que el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) está oxidado. Además, la forma de N-óxido de la presente invención puede ser una sal de metal alcalino(térreo), una sal de amonio, sales de amina orgánica, y sales de adición de ácido.

15 Ejemplos de un solvato apropiado del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen solvatos tales como hidrato y alcoholato (tal como metanolato y etanolato). Cada uno de los solvatos es preferentemente no tóxico y soluble en agua, por ejemplo, es preferentemente monohidrato. Además, los solvatos del compuesto de la presente invención incluyen solvatos de sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido, y formas de N-óxido del compuesto de la presente invención mencionado anteriormente.

20 El compuesto representado por la fórmula (IC-2) se puede convertir en cualquiera de las sales y los solvatos mencionados anteriormente mediante un método conocido convencionalmente.

Profármacos

25 Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (IC-2), una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo significa un compuesto que se convierte en el compuesto representado por la fórmula (IC-2) por reacción con una enzima, ácido gástrico, o similar, en el organismo. Por ejemplo, en lo que respecta a un profármaco del compuesto representado por la fórmula (IC-2), cuando el compuesto representado por la fórmula (IC-2) tiene amino, los compuestos en los que el amino está, por ejemplo, acilado, alquilado, o fosforilado (por ejemplo, los compuestos en los que el amino del compuesto representado por la fórmula (IC-2) está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, o terc-butilado); cuando el compuesto representado por la fórmula (IC-2) tiene hidroxilo, los compuestos donde el hidroxilo está, por ejemplo, acilado, alquilado, fosforilado, o borado (por ejemplo, los compuestos en los que el hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (IC-2) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado); y cuando el compuesto representado por la fórmula (IC-2) tiene carboxilo, los compuestos donde el carboxilo del compuesto representado por la fórmula (IC-2) está, por ejemplo, esterificado o amidado (por ejemplo, los compuestos en los que el carboxilo del compuesto representado por la fórmula (IC-2) se han convertido en éster de etilo, éster de fenilo, éster de carboximetilo, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarboniloxietilo, éster de ftalidilo, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de ciclohexiloxycarboniletilo, o metilamida). Estos compuestos se pueden preparar mediante un método conocido convencionalmente por sí mismo. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (IC-2) puede ser un hidrato o un no hidrato. Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (IC-2) también puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto representado por la fórmula (IC-2) en condiciones fisiológicas como se describe en "Iyakuhiin no kaihatsu", Vol. 7 "Bunshi-sekkei", pág. 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990. Además, el compuesto representado por la fórmula (IC-2) también se puede marcar con un radioisótopo (tal como ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I, etc.).

50 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (IC-2), una sal de los mismos, una forma de N-óxido de los mismos, un solvato de los mismos, o un profármaco de los mismos (en lo sucesivo en el presente documento, también abreviados como "los compuestos de la presente invención") son excelentes en solubilidad y capacidad de absorción oral, exhiben una acción farmacológica prolongada (por ejemplo, estimulando la actividad de retorno de los linfocitos y la acción inmunosupresora de los linfocitos), apenas se ven afectados por enzimas metabólicas de fármacos y tienen baja toxicidad. Estas características son las propiedades físicas, químicas, y farmacéuticas más importantes requeridas en el desarrollo de fármacos. Al cumplir estos requisitos, los compuestos de la presente invención serán probablemente excelentes fármacos (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17^a Ed., Merck & Co.).

60 El hecho de que el compuesto de la presente invención que es excelente en solubilidad y capacidad de absorción oral, exhibe una acción farmacológica prolongada, es excelente en seguridad, y exhibe un alto índice de seguridad (IS) sea útil como fármaco medicinal se puede evaluar mediante un método que se describe en los diversos sistemas experimentales o ejemplos biológicos que siguen a continuación o un método que puede llevarse a cabo mejorando apropiadamente el método. También se puede evaluar fácilmente que el compuesto de la presente invención es excelente en términos de una prolongada semivida en suero, estabilidad en el tracto gastrointestinal, absorción de preparaciones orales, biodisponibilidad, o similares, mediante métodos conocidos convencionalmente, por ejemplo, el método descrito en "Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku)", 6 de julio de 1998, Gendairyou-sha" o similar.

(I) Experimentos para evaluar las propiedades del compuesto

Evaluación de la solubilidad del compuesto de la presente invención

5

[Método experimental]

Se toman muestras en un tubo de ensayo de aproximadamente 3 a 5 mg de un compuesto de ensayo que se había calentado a 37 °C (medido con un termómetro en la práctica). A continuación, se añade a esto un disolvente (Solución Oficial I según se especifica en The Japanese Pharmacopoeia, Solución Oficial II según se especifica en The Japanese Pharmacopoeia y Solución Oficial II con la adición de ácido biliar bovino en jugo biliar artificial (0,5 % (p/p), SIGMA)), una solución tampón de pH 7-4 (preparada por dilución 4 veces de tampón de McIlvaine), una solución tampón de pH 4,0 (preparada por dilución 4 veces de tampón de McIlvaine), agua purificada y solución salina, que se había calentado a 37 °C en un baño de agua, para dar concentraciones de 1 y 5 mg/ml, respectivamente. 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, hidrofílico, 0,20 µm, Advantec). Inmediatamente después, el producto filtrado se diluye dos veces 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 mediante el método convencional externo con el uso de HPLC.

20

Ensayo de absorción del compuesto de la presente invención en administración oral a perros

[Método experimental]

25 A perros beagle adultos en ayunas, se les inyecta pentagastrina (10 µg/kg) por vía intramuscular (i.m.). Quince minutos después, se les administra cada compuesto de ensayo (100 mg/organismo) por vía oral con agua (20 ml). Quince minutos después, se les administra pentagastrina (10 µg/kg) por vía intramuscular (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, se recoge la sangre del animal y se extrae con acetonitrilo. A continuación, se mide la concentración del compuesto en el plasma por cromatografía líquida de alto rendimiento (método del patrón interno). Usando las concentraciones de sangre en plasma obtenidas de ese modo, es posible determinar el área bajo la curva de concentración de plasma (AUC, µg mínima) y la concentración máxima en plasma (C_{max} , ng/ml).

35

(II) Sistema experimental para evaluar la validez del compuesto de la presente invención (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 en el rechazo a trasplante se puede confirmar con un modelo de trasplante de corazón, riñón, hígado, páncreas, pulmón, médula ósea, piel, o similar. A continuación se proporciona una descripción de un modelo de trasplante de corazón como ejemplo.

40

Modelo de trasplante de corazón ectópico en rata

[Método experimental]

45 Usando ratas, se extrae el corazón de una rata donante y se trasplanta en el abdomen de una rata receptora. Administrando un compuesto de ensayo por vía oral con fines preventivos, se estiman los días de supervivencia al trasplante de corazón y de ese modo se puede evaluar el efecto terapéutico.

50

El hecho de que el compuesto de la presente invención tenga un efecto preventivo y/o terapéutico en una enfermedad autoinmune se puede confirmar con los siguientes experimentos. Por ejemplo, el hecho de que el compuesto tenga un efecto preventivo y/o terapéutico en una neuropatía (tal como esclerosis múltiple) se puede confirmar con el siguiente experimento.

55

Modelo experimental de encefalomiелitis alérgica (EAE)

[Método experimental]

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

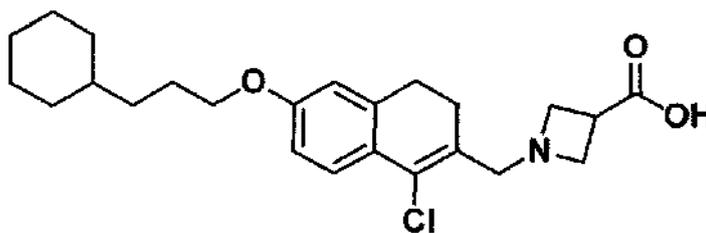
(III) Experimentos para evaluar la toxicidad del compuesto de la presente invención

65

Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención frente a la corriente I_{Kr} de hERG

[Método experimental]

- De acuerdo con la publicación de Zou, *et al.* (Biophys. J., 74, 230-241 (1998)), usando células HEK293 con sobreexpresión del gen humano relacionado con el éter a go-go (hERG), se mide la corriente máxima de cola de la corriente I_{Kr} de hERG inducida por el pulso de despolarización, seguido del pulso de repolarización, mediante registro de pinzamiento zonal. La velocidad de cambio (relación de inhibición) se calcula comparando la corriente máxima de cola antes de la adición del compuesto de ensayo y 10 minutos después. La influencia del compuesto de ensayo frente a la corriente I_{Kr} de hERG se puede evaluar mediante la relación de inhibición.
- 10 El compuesto de la presente invención se nombró usando ACD/NAME™ fabricado por Advanced Chemistry Development como programa de ordenador que produce 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.

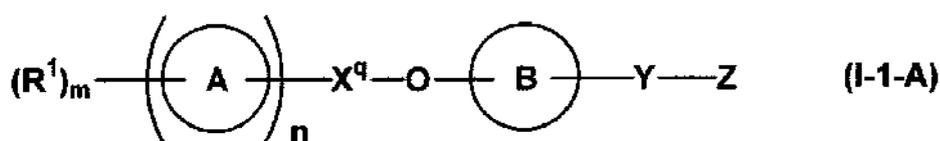


- 15 [Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención se puede preparar modificando y combinando apropiadamente un método conocido tal como el método que se describe en el documento de Patente WO 02/092068, Synth. Commun., vol. 33(19), 3347 (2003), o en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Ed. (de 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 debería observar que se puede usar un material de partida del compuesto en forma de una sal en cada uno de los siguientes métodos. Se usa como tal sal la sal del compuesto representado por la fórmula (I) descrita anteriormente en el presente documento.

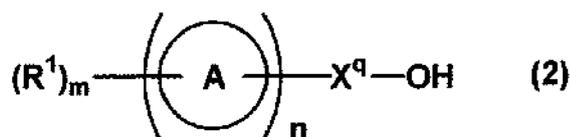
25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos que se describen en los siguientes apartados (A) a (H).

- (A) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que X se une a un anillo B a través de un oxígeno, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-A):

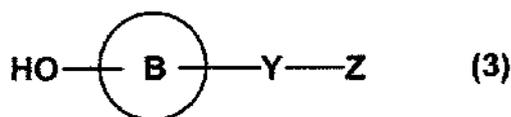


35 donde X^q representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos, y los demás símbolos representan los mismos que los que han descrito anteriormente, se puede preparar mediante los métodos de los siguientes apartados (A-1) o (A-2).

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



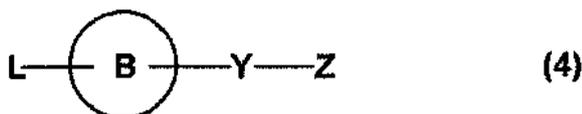
40 donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente; y el compuesto representado por la fórmula (3):



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente; se somete una reacción de Mitsunobu y a continuación se lleva a cabo la desprotección de los grupos protectores, si fuera necesario, para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (I-1-A).

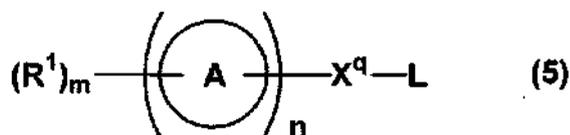
La reacción de Mitsunobu se conoce en la técnica, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, o tolueno), en presencia de un azocompuesto (tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, o 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) y un compuesto de fosfina (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, o trifenilfosfina soportada en un polímero), a una temperatura de aproximadamente 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 fosfónico, ácido fosfórico, y un grupo tetrazolilo se puede llevar a cabo mediante un método conocido, por ejemplo, un método descrito en el documento de Patente WO 02/092068, un método que se ajusta al mismo 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 siempre que el grupo se pueda desproteger fácil y selectivamente.

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



donde L representa grupos salientes tales como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi (grupo OMs), un grupo toluenosulfoniloxi (grupo OTs), un grupo trifluorometanosulfoniloxi (grupo OTf), un grupo alquilitio, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo hidroxisulfonilo, y los demás símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente,

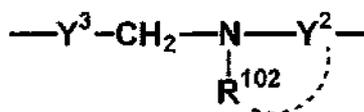
o el compuesto representado por la fórmula (5):



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (3) se someten a reacción de eterificación y a continuación se lleva a cabo la desprotección de los grupos protectores, si fuera necesario, para producir de ese modo el compuesto representado por la fórmula (I-1-A).

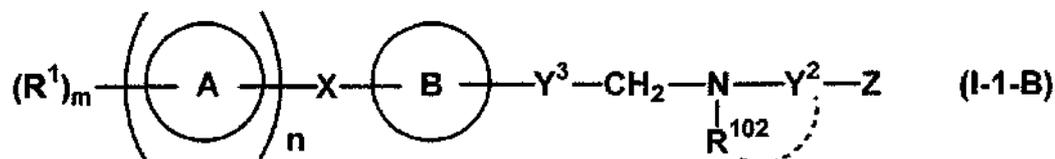
La eterificación se conoce en la técnica, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, o terc-butil metil éter), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario o hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato de cesio), soluciones acuosas de los mismos, o mezclas de los mismos, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. La desprotección de los grupos protectores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método que se ha escrito anteriormente.

(B) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto, en el que Y está representado por



donde Y² e Y³ representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal con 1 a 8 átomos (con la condición de que el número total de átomos de la cadena principal en Y² e Y³ no exceda de 8), y R¹⁰² 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 un sustituyente o sustituyentes con un átomo del espaciador representado por Y^2 junto con R^{102} , es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-B)

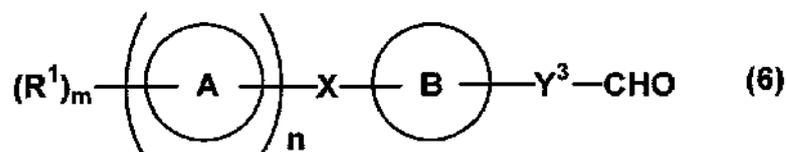


5

donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se puede preparar como sigue a continuación.

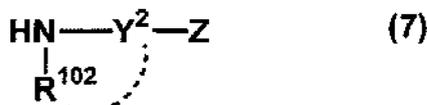
El compuesto representado por la fórmula (6):

10



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (7):

15



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se somete a aminación reductora y a continuación se lleva a cabo la desprotección de los grupos protectores, si fuera necesario.

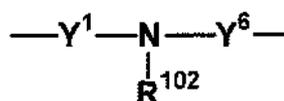
20

La aminación reductora se conoce en la técnica, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, o metanol por sí mismos, o un disolvente mixto que comprende cualquier parte de estos disolventes), en presencia o ausencia de un agente de deshidratación (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 sódico, o hidróxido sódico), usando un agente reductor (tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de tetrabutilamonio, o borohidruro sódico) a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. La desprotección de los grupos protectores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

25

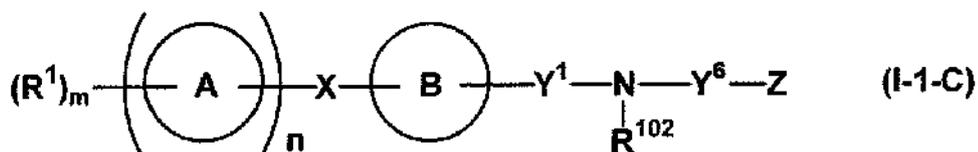
(C) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Y está representado por

30

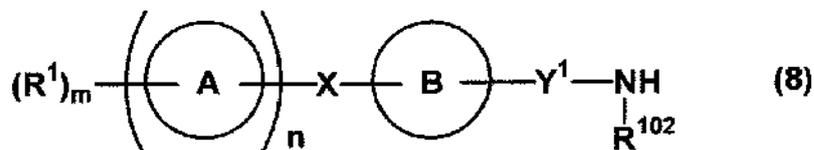


donde Y^1 e Y^6 representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal con 1 a 9 átomos (con la condición de que el número atómico total de la cadena principal en Y^1 e Y^6 no exceda de 9), y todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-C):

35



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se puede preparar como sigue a continuación. El compuesto representado por la fórmula (8):



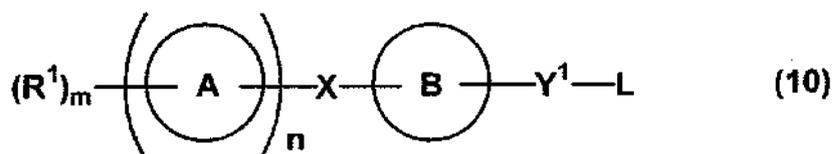
5

donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (9):



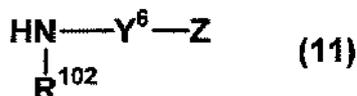
10

donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, o el compuesto representado por la fórmula (10):



15

donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (11)



20

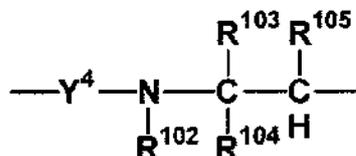
se someten a alquilación, respectivamente y a continuación se lleva a cabo la desprotección de los grupos protectores, si fuera necesario.

25

La alquilación se conoce en la técnica, y se lleva a cabo, 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 sódico, hidróxido potásico, o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario o hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, o carbonato de cesio), soluciones acuosas de los mismos, o mezclas de los mismos, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. La desprotección de grupos protectores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

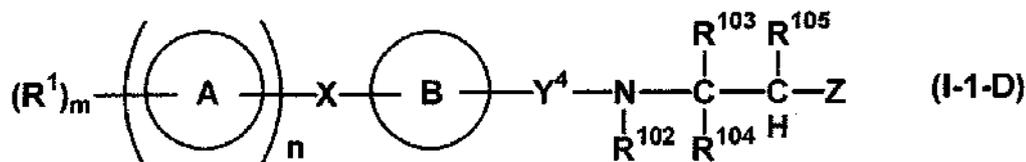
30

(D) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Y está representado por



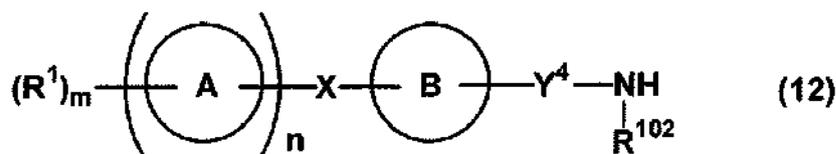
35

donde Y⁴ representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal con 1 a 7 átomos, R¹⁰³, R¹⁰⁴, y R¹⁰⁵ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y los demás símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-1-D):

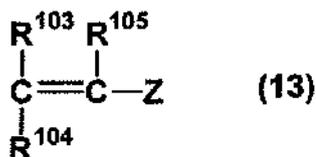


donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se puede preparar como sigue a continuación.

5 El compuesto representado por la fórmula (12):



10 donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (13):



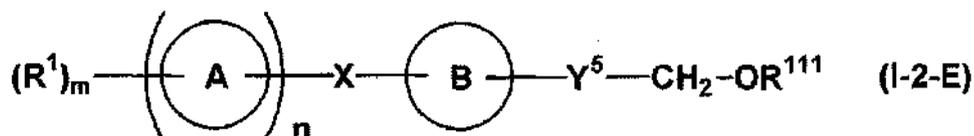
15 donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se someten a reacción de adición de la amina y a continuación se lleva a cabo la desprotección de los grupos protectores, si fuera necesario.

20 Se conoce la reacción de adición de la amina, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como metanol, etanol, propanol, benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, o dimetoxietano) o sin disolvente en presencia o ausencia de una base (tal como diisopropiltilamina) de aproximadamente -78 °C a la temperatura de reflujo. La desprotección de los grupos protectores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

(E) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Z representa un grupo hidroxilo que puede estar protegido, e Y representa

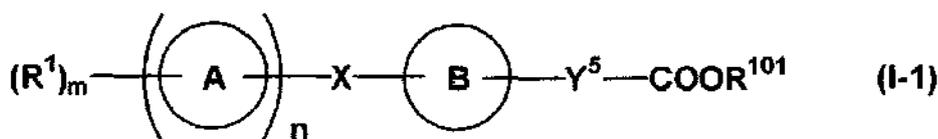
25 Y^5-CH_2-

donde Y^5 representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 9 átomos, es decir, un compuesto representado por una fórmula (I-2-E):



30 donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se prepara sometiendo un compuesto, que se puede preparar mediante el método mencionado anteriormente, en el que Z representa un grupo carboxilo que puede estar protegido, es decir, un compuesto representado por una fórmula (I-1):

35

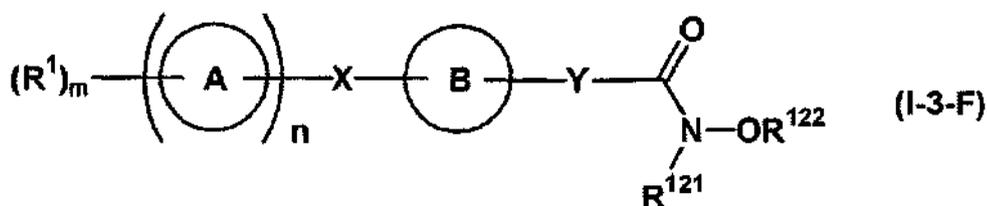


donde R^{101} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector que representa el mismo que el "grupo protector" en el "grupo carboxilo que puede estar protegido" representado por el grupo Z, y los demás símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, a una reacción de reducción; e introducción de un grupo protector según sea necesario.

Se conoce la reacción de reducción y se lleva a cabo en un disolvente orgánico (tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, o éter dietílico) en presencia de un agente reductor (tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro sódico, un complejo borano-piridina, o un complejo borano-tetrahidrofurano) de aproximadamente -10°C a la temperatura de reflujo.

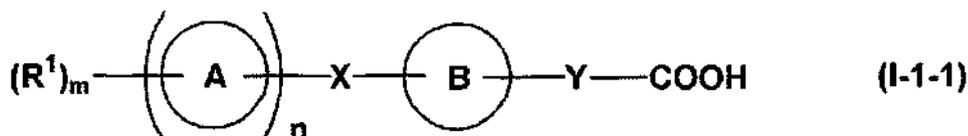
La reacción para introducir un grupo protector en un grupo hidroxilo se puede llevar a cabo empleando un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (de T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc, (1999)).

(F) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Z representa un grupo ácido hidroxámico que puede estar protegido, es decir, un compuesto representado por una fórmula (1-3-F):

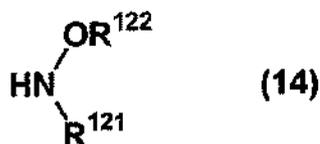


donde R^{121} y R^{122} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector que representa el mismo que el "grupo protector" en el "grupo ácido hidroxámico que puede estar protegido" representado por el grupo Z, y los demás símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente,

se prepara sometiendo un compuesto, que se puede preparar mediante el método mencionado anteriormente, en el que Z representa un grupo carboxilo, es decir, un compuesto representado por una fórmula (I-1-1):



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente y un compuesto representado por una fórmula (14)

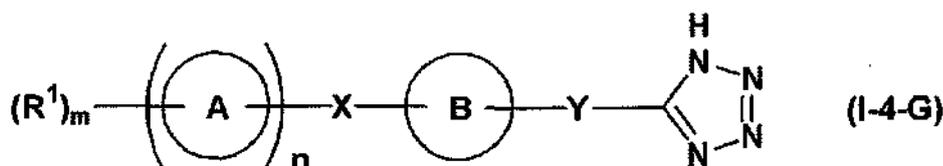


donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, a una reacción de amidación; y desprotección de un grupo protector según sea necesario.

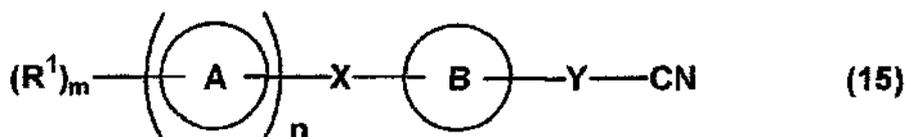
Se conoce la reacción de amidación, y ejemplos de un método para la reacción incluyen (1) un método que implica el uso de un haluro de ácido, (2) un método que implica el uso de un anhídrido de ácido mixto, y (3) un método que implica el uso de un agente de condensación. Estos métodos se describirán específicamente. Por ejemplo, (1) el método que implica el uso de un haluro de ácido se lleva a cabo: haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación de ácido (tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o sin disolvente de aproximadamente -20°C a la temperatura de reflujo; y haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con una amina en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropilaminopiridina) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o

tetrahidrofurano) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C. Alternativamente, el método también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con una amina en un disolvente orgánico (tal como dioxano o tetrahidrofurano) mediante el uso de una solución acuosa alcalina (tal como una solución de hidrogenocarbonato sódico o una solución de hidróxido sódico) de aproximadamente 0 a 40 °C. Por ejemplo, (2) el método que implica el uso de un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo: haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un haluro de ácido (tal como cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, o cloruro de mesilo) o con un derivado de ácido (tal como cloroforniato de etilo o cloroforniato de isobutilo) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o sin disolvente en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina) de aproximadamente 0 a 40 °C; y haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto resultante con una amina en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, éter dietílico, o tetrahidrofurano) de aproximadamente 0 a 40 °C. Por ejemplo, (3) el método que implica el uso de un agente de condensación se lleva a cabo haciendo reaccionar un ácido carboxílico y una amina entre sí de aproximadamente 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, o tetrahidrofurano) o sin disolvente en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina) mediante el uso de un agente de condensación (tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, o anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (PPA)) y usando o sin usar 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Cada una de estas reacciones (1), (2), y (3) se lleva a cabo deseablemente en atmósfera de un gas inerte (tal como argón o nitrógeno) en condiciones anhidras. La desprotección de los grupos protectores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

(G) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Z representa un grupo tetrazolilo, es decir, un compuesto representado por una fórmula (1-4-G):



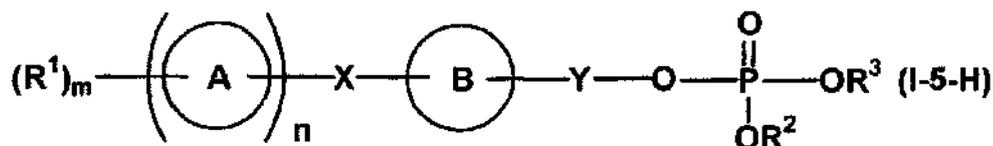
donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se puede preparar sometiendo un compuesto representado por una fórmula (15):



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, a una reacción de formación de anillo de tetrazol.

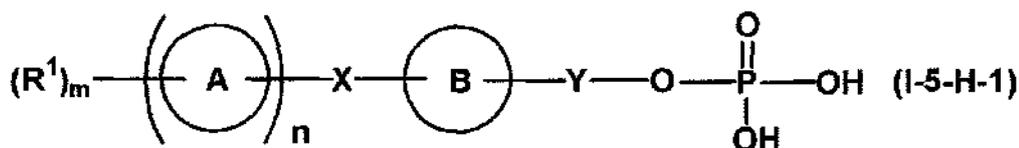
Se conoce la reacción de formación de anillo de tetrazol y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida, dioxano, o tetrahidrofurano) en presencia de un compuesto de azida (tal como azida sódica, trimetilsilil azida, o tributilestaño azida) de aproximadamente -10 a 150 °C.

(H) Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en el que Z representa - OP(=O)(OR²)(OR³) donde R² y R³ representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, es decir, un compuesto representado por una fórmula (1-5-H):

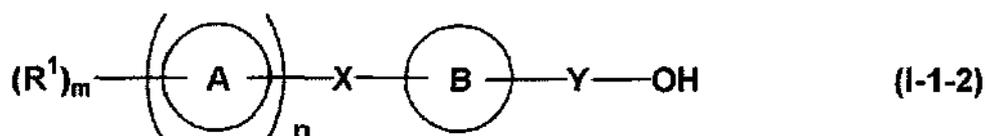


donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se puede preparar mediante cualquiera de los siguientes métodos [H-1] y [H-2].

(H-1) Entre los compuestos representados cada uno por la fórmula (1-5-H), un compuesto en el que R² y R³ representan cada uno un átomo de hidrógeno, es decir, un compuesto representado por una fórmula (1-5-H-1):



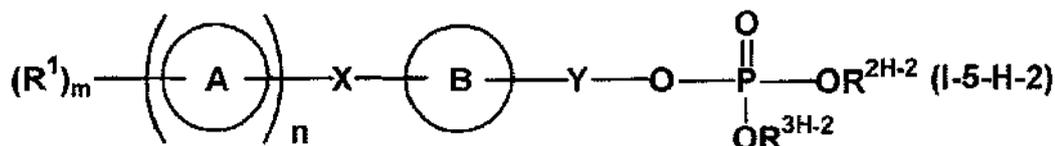
5 donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, se prepara sometiendo un compuesto, que se puede preparar mediante el método mencionado anteriormente, en el que Z representa un grupo hidroxilo, es decir, un compuesto representado por una fórmula (I-1-2):



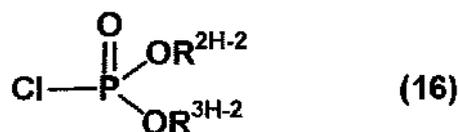
10 y un compuesto de dialquifosforoamidito, a una reacción; y sometiendo el producto resultante a una reacción de oxidación y a continuación a una reacción de reducción.

Se conocen la reacción entre el compuesto de alcohol y el compuesto de dialquifosforoamidito, y la reacción de oxidación. La reacción entre el compuesto de alcohol y el compuesto de dialquifosforoamidito se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de alcohol con el compuesto de dialquifosforoamidito (tal como dibencilfosforoamidito, o N,N-dietil-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepina-3-amina) en un disolvente orgánico (tal como cloruro de metileno, tolueno, o tetrahidrofurano) en presencia de tetrazol. La reacción de oxidación se lleva a cabo posteriormente con un oxidante (tal como ácido m-cloroperbenzoico, yodo, o peróxido de hidrógeno). También se conoce la reacción de reducción y se lleva a cabo en un disolvente [tal como un éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dietílico), un alcohol (tal como metanol o etanol), un benceno (tal como benceno o tolueno), una cetona (tal como acetona o metil etil cetona), un nitrilo (tal como acetonitrilo), una amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto que contiene dos o más tipos de los mismos] en presencia de un catalizador de hidrogenación (tal como paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio, o un catalizador ASCA-2 (fabricado por N.E. CHEMCAT CORPORATION, un catalizador de paladio al 4,5 % y platino al 0,5 % portados sobre carbón activado, véase Fine Chemical, 1 de octubre de 2002, pág. 5 a 14)) en presencia o ausencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, o ácido fórmico) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o presión aumentada en presencia de formiato amónico o hidrazina a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C. Cada una de la reacción entre el compuesto de alcohol y el compuesto de dialquifosforoamidito, la reacción de oxidación, y la reacción de reducción también se puede llevar a cabo mediante un método descrito en "Guide to Organic Chemistry Experiment 3-Synthesis Reaction [I]-" (editado por Toshio Goto, Tetsuo Shiba, y Teruo Matsuura, Kagaku-dojin Publishing Company, INC, 1990) además del método mencionado anteriormente.

35 (H-2) Entre los compuestos representados cada uno por la fórmula (I-5-H), un compuesto en el que R² y R³ representan cada uno un grupo excepto un átomo de hidrógeno, es decir, un compuesto representado por una fórmula (I-5-H-2):



40 donde R^{2H-2} y R^{3H-2} representan los mismos que R² y R³ con la condición de que ninguno de ellos represente un átomo de hidrógeno, se puede preparar sometiendo el compuesto representado por la fórmula (I-1-2) y un compuesto representado por una fórmula (16):



donde todos los símbolos representan los mismos que los que se han descrito anteriormente, a una reacción.

- 5 Se conoce la reacción y se lleva a cabo en un disolvente orgánico (tal como tetrahidrofurano o cloruro de metileno) en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, o butillitio) de aproximadamente -78 °C a 40 °C.

En la presente invención, los compuestos que se usan como materiales de partida y están representados por las fórmulas (1) a (16) se conocen convencionalmente por sí mismos, o se pueden preparar mediante cualquier método conocido convencionalmente.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, se puede usar un reactivo en fase sólida que está soportado sobre un polímero (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno o polietilenglicol).

- 15 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, los productos obtenidos se pueden purificar mediante técnicas convencionales de purificación. Por ejemplo, la purificación se puede llevar a cabo por destilación a presión atmosférica o reducida, por cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, por cromatografía en capa fina, mediante una resina de intercambio iónico, mediante una resina secuestradora, por cromatografía en columna, por lavado o por recristalización. Se puede realizar la purificación para cada reacción o después de varias reacciones.

En cada reacción de la presente memoria descriptiva, como conocen bien los expertos en la materia, las reacciones con calentamiento se pueden llevar a cabo usando 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 considera que son suficientemente seguros cuando se usan como fármacos.

Aplicación para preparaciones farmacéuticas:

- El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de unirse al receptor de S1P (particularmente, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8, preferentemente EDG-1 y/o EDG-6). Por lo tanto, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales distintos de los seres humanos tales como un mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, y ratón), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para rechazo a trasplante, supresión del órgano trasplantado, enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo, enfermedad aguda de injerto contra huésped durante el trasplante de médula ósea y similar), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behcet, esclerodermia, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedades por polen, alergias alimentarias, psoriasis, y alergia a fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína)), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de la aorta o sepsis, angeítis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedades respiratorias (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (por ejemplo, diabetes de tipo I), enfermedades del sistema circulatorio (por ejemplo, trastornos por isquemia reperusión, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina de pecho), diversos trastornos edematosos desarrollados a partir de hiperpermeabilidad vascular (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, CID, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo multiorgánico), traumatismo (por ejemplo, úlcera de decúbito y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tal como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis de los glomérulos renales, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (por ejemplo, cáncer), leucemia, embolia cerebral, anomalía isquémica de diversos órganos, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, enfermedades genéticas, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, 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 células o similar.

- Cuando el compuesto de la presente invención o una preparación en combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco se usa para los fines que se han descrito anteriormente, se administra normalmente sistémica o localmente, por administración oral o parenteral. La dosis que se administra se determina dependiendo, por ejemplo, de la edad, peso corporal, síntomas, efecto terapéutico deseado, vía de administración, y duración del

tratamiento. En el humano adulto, la dosis por persona es generalmente de 1 ng a 100 mg, por administración oral, de una vez a varias veces por día, de 0,1 ng a 10 mg, por administración parenteral, de una vez a varias veces por día, o infusión continua de 1 a 24 horas por día en vena. Como se ha descrito anteriormente, la dosis que se administra depende de diversas condiciones. Por lo tanto, existen casos en los que se requiere que se administren
5 dosis inferiores o superiores a los intervalos descritos anteriormente.

Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una preparación en combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco, se usa en forma de sólido para administración oral, en formas líquidas para administración oral, e inyecciones, linimentos, supositorios, gotas oculares, inhalaciones, o similares, para
10 administración parenteral.

Las formas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, medicamentos en polvo, y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos incluyen comprimidos sublinguales, comprimidos adhesivos bucales, comprimidos de disgregación oral rápida, y similares. Además, en
15 tales formas sólidas para la administración oral, se pueden usar directamente uno o más materiales activos o se puede mezclar con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (tal como sal de calcio de glicolato 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
20 métodos bien conocidos en la técnica. Las formas sólidas se pueden revestir, si fuera necesario, con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o revestir con dos o más capas. Además, el revestimiento puede incluir cápsulas elaboradas con materiales absorbibles tales como gelatina.

Los comprimidos sublinguales se preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se usan una o más sustancias activas después de elaborarse en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica por mezcla 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 expansor (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma de xantano, o goma guar), un adyuvante 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. Además, 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 los mismos agentes aditivos utilizados generalmente tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante. Los comprimidos adhesivos bucales se producen o preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se usan una o más sustancias activas después de elaborarse en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica por mezcla 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, alcohol polivinílico, goma de xantano, o goma guar), un adyuvante 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. Además, 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 los mismos agentes aditivos utilizados generalmente tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante. Los comprimidos de disgregación oral rápida se producen de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se usan una o más sustancias activas como tales o después de haberse elaborado en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica por mezcla de las sustancias activas, preparadas por revestimiento de las partículas del material en polvo o del material granulado con un agente de revestimiento apropiado (tal como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o copolímero de acrilato-metacrilato) y un plastificante (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 adyuvante 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. Además, si fuera necesario, se pueden revestir con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o
65

revestir con dos o más capas. Además, si fuera necesario, también se pueden añadir a los mismos agentes aditivos utilizados generalmente tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante.

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 habitualmente en la técnica (tal como agua purificada, etanol, o una mezcla de los mismos). Además, las formas líquidas pueden incluir también agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agente aromáticos, conservantes, o agente de tamponamiento.

El agente para la administración parenteral puede estar, por ejemplo, en forma de una pomada, un gel, una crema, una compresa húmeda, una pasta, un linimento, una nebulización, 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 mediante métodos conocidos convencionalmente o usados habitualmente en las formulaciones.

La pomada se prepara mediante formulaciones conocidas y utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se trituran o se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar tal pomada. La base de pomada se selecciona entre materiales conocidos o utilizados habitualmente. Por ejemplo, se pueden usar ácidos alifáticos superiores o ésteres de ácidos alifáticos superiores (por ejemplo, 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 (por ejemplo, cera de abejas, cera de ballena, y ceresina), agentes tensioactivos (por ejemplo, éster de ácido polioxietilentalquileterfosfórico), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, y alcohol cetosteárico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, petrolato hidrofílico, petrolato blanco, lanolina purificada, y parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, y macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, aceite de escualano, y aceite de escualeno), agua, aceleradores de la absorción, o un agente preventivo de erupciones, solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base puede incluir además un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un perfume, o similar.

El gel se prepara mediante formulaciones conocidas o utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar tal gel. La base de gel se selecciona entre materiales conocidos o utilizados habitualmente. Por ejemplo, se pueden usar un alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), un agente gelificante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y etilcelulosa), un agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, y diisopropanolamina), un agente tensioactivo (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), una goma, agua, un acelerador de la absorción, o un agente preventivo de erupciones, solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base de gel puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similar.

La crema se prepara mediante formulaciones conocidas o utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se disuelven o emulsionan uno o más materiales activos en una base para producir o preparar tal crema. La base de crema se selecciona entre materiales conocidos o utilizados habitualmente. Por ejemplo, se pueden usar ésteres de ácidos alifáticos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polivalentes (por ejemplo, propilenglicol, y 1,3-butilenglicol), alcoholes superiores (por ejemplo, 2-hexildecanol, y cetanol), un emulgente (por ejemplo, polioxietilentalquil éter, y ésteres de ácidos alifáticos), agua, un acelerador de la absorción, o un agente preventivo de erupciones, solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base de crema puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similar.

La compresa húmeda se prepara mediante formulaciones conocidas o utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base y a continuación se extiende la mezcla amasada y se aplica sobre un soporte para preparar tal compresa húmeda. La base de compresa húmeda se selecciona entre materiales conocidos o utilizados habitualmente. Por ejemplo, se pueden usar un agente espesante (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábica, almidón, gelatina, y metilcelulosa), un agente humectante (por ejemplo, urea, glicerina, y propilenglicol), una carga (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, calcio, y magnesio), agua, un agente solubilizante, un pegamento, y un agente preventivo de erupciones, solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base de compresa húmeda puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similar.

El agente de empaste se prepara mediante formulaciones conocidas o utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base y a continuación se extienden y se aplican sobre un soporte para preparar tal agente de empaste. La base del agente de empaste se selecciona entre materiales conocidos o utilizados habitualmente. Por ejemplo, se pueden usar base de polímero, grasa y aceite, ácidos alifáticos superiores, un pegamento, o un agente preventivo de erupciones, solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base del agente de empaste puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similar.

El linimento se prepara mediante formulaciones conocidas o utilizadas habitualmente. Por ejemplo, se disuelven,

suspenden o emulsionan uno o más materiales activos en uno o una combinación de dos o más seleccionados entre agua, alcohol (por ejemplo, etanol y polietilenglicol), ácidos alifáticos superiores, glicerina, jabón, un emulgente, un agente de suspensión, y similares, para preparar tal linimento. El linimento puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similar.

5 La nebulización, 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 (por ejemplo, cloruro sódico, citrato sódico, y ácido cítrico).

10 La inyección para la administración parenteral puede estar en forma de solución, suspensión, emulsión, o inyección sólida que se disuelve o suspende en un disolvente al utilizarlo. La inyección se prepara por disolución, suspensión, o emulsión de uno o más materiales activos en un disolvente. Como tal disolvente, se puede usar agua destilada para inyección, solución salina, aceites vegetales, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, y etanol, o similares, y la combinación de los mismos. La inyección puede incluir además un estabilizante, un agente solubilizante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polisorbato 80 (nombre comercial)), un agente de suspensión, un emulgente, un lenitivo, un tampón, un antiséptico, o similares. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un proceso aséptico. Alternativamente, se puede usar un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado haciéndolo aséptico o disolviéndolo en agua destilada para inyección u otro disolvente aséptico antes de su uso.

20 Las gotas oculares para la administración parenteral pueden estar en forma de un líquido, suspensión, emulsión o pomada, o se pueden disolver en un disolvente al utilizarlas. Estas gotas oculares se preparan mediante métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, se disuelven, suspenden o emulsionan uno o más materiales activos en un disolvente. Como tal disolvente para gotas oculares, se puede usar agua esterilizada purificada, solución salina, y otros disolventes acuosos o no acuosos para inyección (por ejemplo, aceite vegetal), y la combinación de los mismos. Las gotas oculares pueden incluir un agente isotónico (por ejemplo, cloruro sódico y glicerina concentrada), un agente de tamponamiento (por ejemplo, fosfato sódico y acetato sódico), un agente tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno), un estabilizante (por ejemplo, citrato sódico y edetato sódico), un antiséptico (por ejemplo, cloruro de benzalconio y Parabeno), o similares, para seleccionarse adecuadamente según sea necesario. Las gotas oculares se esterilizan o se preparan mediante un proceso aséptico en la etapa final. Alternativamente, se puede usar un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado haciéndolo aséptico o disolviéndolo en agua destilada para inyección u otro disolvente aséptico antes de su uso.

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

45 El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados adecuadamente entre lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico y sales del mismo), aglutinantes (por ejemplo, almidón y dextrina), vehículos (por ejemplo, lactosa y celulosa), colorantes, antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio y Parabeno), aceleradores de la absorción, o similares, si fuera necesario.

50 Con el fin de administrar el líquido para inhalación, se usa normalmente un pulverizador (por ejemplo, atomizador y nebulizador). Con el fin de administrar el polvo para inhalación, se usa normalmente un inhalador de polvo.

Otros ejemplos de la composición para la administración oral incluyen supositorios para la administración rectal y pesarios para la administración vaginal preparados mediante formulación convencional e incluyendo uno o más materiales activos.

55 El compuesto de la presente invención se puede administrar en forma de una preparación en combinación al combinarse 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 dosis que se van a administrar del compuesto; y/o
- 3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

65 La preparación en combinación 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 que se administran por medio de preparaciones separadas. El caso de la administración por medio de preparaciones separadas incluye la administración simultánea y las administraciones en intervalos temporales. En el caso de administraciones en intervalos temporales, el compuesto de la presente invención se puede

administrar en primer lugar, seguido de la administración del otro fármaco o el otro fármaco se puede administrar en primer lugar, seguido de la administración del compuesto de la presente invención. Los métodos para cada una de las administraciones pueden ser iguales o diferentes.

- 5 Las preparaciones en combinación con otros fármacos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención no se limitan a las que se muestran a modo de ejemplo en la presente memoria descriptiva. Además, las preparaciones en combinación con otros fármacos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención incluyen no solo las que se han descubierto hasta la fecha, sino también las que se descubrirán en el futuro basándose en los
10 mecanismos descritos en la presente memoria descriptiva.

Las enfermedades frente a las que los fármacos combinados que se han descrito anteriormente tienen efectos preventivos y/o terapéuticos no se restringen de forma particular. En concreto, pueden ser enfermedades con las que los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos de la presente invención se pueden complementar
15 y/o potenciar. Por ejemplo, se pueden citar otros inmunosupresores, antibióticos, o similares, como fármacos que se usan para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos en el rechazo a transplante, que es una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6. Se pueden citar esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, fármacos antirreumáticos de acción lenta), otros inmunosupresores, inhibidores de linfocitos T, preparaciones enzimáticas antiinflamatorias,
20 agentes protectores del cartílago, prostaglandinas, inhibidores de prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6 (incluyendo preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-TNF-receptor de IL-6), inhibidores de TNF- α (incluyendo preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-TNF- α), agonistas del interferón γ , inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de metaloproteínasa, y similares, como fármacos que se usan para complementar y/o potenciar la prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Con respecto a los
25 fármacos que se usan para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos en enfermedades alérgicas, ejemplos de fármacos que se usan para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos en, por ejemplo, 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.

Ejemplos de los inmunosupresores incluyen azatioprina (nombre comercial: IMULAN y AZANIN), mizoribina (nombre comercial: BREDININ), metotrexato (nombre comercial: METHOTREXATE, RHEUMATREX), micofenolato de mofetilo (nombre comercial: CELLCEPT), ciclofosfamida (nombre comercial: ENDOXAN P), ciclosporina A (nombre comercial: NEORAL, SANDIM-MUN), tacrólimo (FK506, nombre comercial: PROGRAF), sirólímico (RAPAMYCIN), everólímico (nombre comercial: CERTICAN), prednisolona (nombre comercial: PREDONIN), metilprednisolona (nombre comercial: MEDROL), ortoclón OKT3 (nombre comercial: MUROMONAB CD3), globulina anti linfocito humano (ALG, nombre comercial: ALBULIN), desoxiespergualina (DSG, clorhidrato de gusperimus, y nombre comercial: SPANIDIN).
35

Ejemplos de los antibióticos incluyen cefuroxima sódica, trihidrato de meropenemo, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibutén, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o clorhidrato de pivoxilo cefetamet. Ejemplos de antibióticos como inhalantes incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o clorhidrato de pivoxilo cefetamet.
40

Ejemplos del esteroide, en el caso de preparaciones externas, incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furanocarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, valerato acetato de prednisolona, acetona de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetona de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona, y fludrocortida. Ejemplos de medicinas e inyecciones internas incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, sal sódica de fosfato de hidrocortisona, sal sódica de succinato de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, sal sódica de succinato de prednisolona, butilacetato de prednisolona, sal sódica de fosfato de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, sal sódica de succinato de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, sal sódica de fosfato de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, y betametasona. Ejemplos de inhalantes incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furanocarbonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, y sal sódica de succinato de metilprednisolona.
50
55
60

Ejemplos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropil azuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, Cliloril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, farnesil
65

indometacina, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeneno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, napageln crema, epirizol, clorhidrato de tiamamida, clorhidrato de 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.

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

Ejemplos de las preparaciones enzimáticas antiinflamatorias incluyen cloruro de lisozima, bromelaína, pronasa, serrapeptasa, o formulación de estreptoquinasa-estreptodornasa.

Ejemplos de los agentes protectores del cartílago incluyen hialuronato sódico, glucosamina, sulfato de condroitina, y polisulfato de glucosaminoglicano.

Ejemplos de las prostaglandinas (en lo sucesivo el presente documento abreviadas como "PG") incluyen un agonista del receptor de PG, y un antagonista del receptor de PG. Ejemplos del receptor de PG 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).

Ejemplos del inhibidor de prostaglandina sintasa incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lomoxicam, loxoprofeno, Meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piroxicam, piroxicam betadex, cinamato de piroxicam, indometacinato de tropina, zaltoprofeno, y pranoprofeno.

Ejemplos de los inhibidores de IL-1 (incluyendo preparaciones proteicas tales como un antagonista del receptor de IL-1 humano) incluyen anakinra.

Ejemplos de los inhibidores de IL-6 (incluyendo preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-receptor de IL-6) incluyen MRA.

Ejemplos de los inhibidores de TNF- α (incluyendo preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-TNF- α) incluyen infliximab, adalimumab, y etanercept.

Ejemplos del inhibidor de 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, u ONO-6126 como inhibidor de PDE-4.

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

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

50 Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de unirse al receptor de S1P (particularmente, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8, preferentemente EDG-1 y/o EDG-6). Por lo tanto, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales distintos de los seres humanos tales como un mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, y ratón), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para rechazo a trasplante, supresión del órgano trasplantado, enfermedad de injerto contra huésped (por ejemplo, enfermedad aguda de injerto contra huésped durante el trasplante de médula ósea y similar), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Behcet, esclerodermia, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedades por polen, psoriasis, alergias alimentarias, y alergia a fármacos (por ejemplo, anestésicos tales como lidocaína)), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, o fístula anal, aneurisma disecante de la aorta o sepsis, angeítis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedades respiratorias (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (por ejemplo, diabetes de tipo I), enfermedades del sistema circulatorio (por ejemplo, trastornos por isquemia reperusión, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca

aguda, y angina de pecho), diversos trastornos edematosos desarrollados a partir de hiperpermeabilidad vascular (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, coagulación intravascular diseminada (CID), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, y fallo multiorgánico), traumatismo (por ejemplo, úlcera de decúbito y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tal como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis de los glomérulos renales, infección, úlcera, linfoma, tumores malignos (por ejemplo, cáncer), leucemia, embolia cerebral, anomalía isquémica de diversos órganos, choque por incompatibilidad sanguínea durante transfusión sanguínea, enfermedades genéticas, y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica), y similares.

10 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La presente invención se escribía con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención quede restringida a los mismos.

15 En los ejemplos posteriores, los compuestos de los Ejemplos 1 a 7 no están dentro del alcance de la reivindicación 1 y se proporcionan únicamente con fines de referencia.

Con respecto a la separación cromatográfica o TLC, el disolvente entre paréntesis corresponde al disolvente de elución o al disolvente de revelado empleado y se expresa la proporción en volumen. El amoníaco acuoso que se usa es amoníaco acuoso al 28 % disponible en el mercado.

20 El disolvente mostrado entre paréntesis en RMN es el que se usó para la medición.

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

La intensidad relativa mostrada en las tablas se expresa como el porcentaje con respecto al pico más alto (que se ajusta a un 100 %).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se midió las siguientes condiciones: Dispositivo: DSC 822e, fabricado por METTLER TOLEDO; Cubeta de muestra: cubeta de aluminio abierta; Caudal de gas argón: 40 ml/min; Velocidad de calentamiento: indicada en cada Ejemplo.

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

A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (24,3 g) en acetona (160 ml), se añadieron bromuro de bencilo (29,4 ml) y carbonato potásico (31,1 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40 °C durante 3,5 horas. Después de retirar por filtración las materias insolubles y concentrar el filtrado, el producto resultante se lavó con un disolvente mixto de terc-butil metil éter-hexano (1:4), para obtener de ese modo el compuesto del título (34,5 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 2: 7-(benciloxi)-4-metil-1,2-dihidronaftaleno

45 A una solución del compuesto (34,5 g) preparado en el Ejemplo 1 en tetrahidrofurano (300 ml), se añadió bromuro de metilmagnesio (solución de 3 mol/l en éter dietílico, 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 hielo-solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de añadir 2 mol/l de ácido clorhídrico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (24,8 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 15:1).

Ejemplo 3: 6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

55 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 esto, se añadió gota a gota lentamente a continuación una solución del compuesto (24,8 g) preparado en el Ejemplo 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 en hielo y a continuación se dejó reposar durante un momento. A continuación, el producto resultante se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1:2). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada, se secó y se concentró. El sólido obtenido se lavó con terc-butil metil éter, para obtener de ese modo el compuesto del título (19,9 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

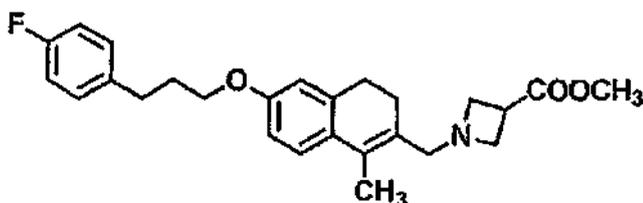
65 **Ejemplo 4: 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído**

A tianisol (35 ml), se añadió ácido trifluoroacético (140 ml) a 0 °C. A continuación, el compuesto (9,17 g) preparado en el Ejemplo 3 se añadió en porciones a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, seguido de adición de una solución acuosa de 5 mol/l de hidróxido sódico. Después de lavar con terc-butil metil éter, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a la fase acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 2:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (6,03 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

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

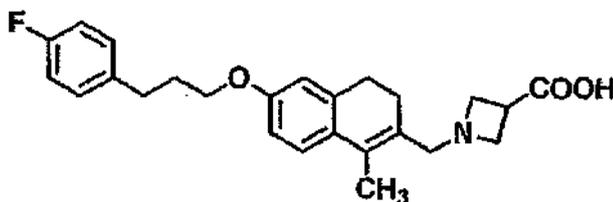
El procedimiento del Ejemplo I se llevó a cabo de forma similar aunque se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 4 como sustituto de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y se usó 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano como sustituto de bromuro de bencilo, para obtener de ese modo el compuesto del título que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 3:1); RMN ¹H (CDCl₃): δ 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).

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



25 A una solución en tetrahidrofurano (50 ml) del compuesto (5,04 g) preparado en el Ejemplo 5, se añadieron sucesivamente trietilamina (4,33 ml), clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo (4,71 g, que se preparó en el Ejemplo 38 que se describe posteriormente), y triacetoxiborohidruro sódico (9,88 g) con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción con refrigeración en hielo. La mezcla resultante se concentró, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua, y solución salina concentrada. El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:1 a 1:6), para obtener de ese modo el compuesto del título (6,12 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:3); RMN ¹H (CDCl₃): δ 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).

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



A una solución en metanol (120 ml) del compuesto (6,02 g) preparado en el Ejemplo 6, se añadió gota a gota 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (40 ml) con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con refrigeración en hielo. Se añadió a la mezcla 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 recristalizó en agua-tetrahidrofurano, para obtener de ese modo el compuesto del título (5,55 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. Punto de fusión: 154,0-155,3 °C;

TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,66-2,82 (m,

4H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 2H).

Ejemplo 32: 1-(metoximetoxi)-3-propilbenceno

5 Se añadieron cloruro de metoximetilo (8,4 ml) y carbonato potásico (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 enfriada con hielo. La materia insoluble se retiró por filtración, y se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1:1). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano solo a hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (8,0 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

RMN ¹H (CDCl₃): δ 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 33: 2-(metoximetoxi)-4-propilbenzaldehído

20 Se añadió terc-butillitio (solución de 1,56 mol/l en pentano, 33,9 ml) a una solución en hexano (100 ml) del compuesto (7,95 g) preparado en el Ejemplo 32 a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (5,12 ml) a esto. Se añadió a la solución de reacción una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina concentrada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 14:1 a 10:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (4,94 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

RMN ¹H (CDCl₃): δ 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 34: 2-hidroxi-4-propilbenzaldehído

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

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

RMN ¹H (CDCl₃): δ 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 35: 2-metoxi-4-propilbenzaldehído

40 Se añadieron carbonato potásico (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 34 a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (3:1). La fase orgánica se lavó con solución salina concentrada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (8,0 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

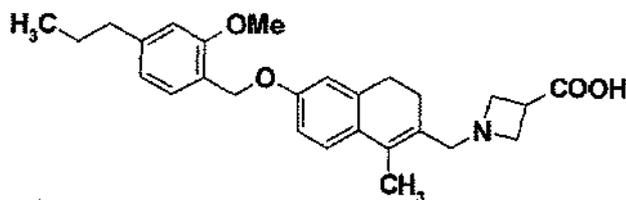
RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,41 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,59-1,77 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

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

50 Se añadió borohidruro sódico (958 mg) a una solución en metanol (40 ml) del compuesto (3,02 g) preparado en el Ejemplo 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 fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 a 3:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (2,87 g) que presentó las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 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, 3H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,57-1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

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



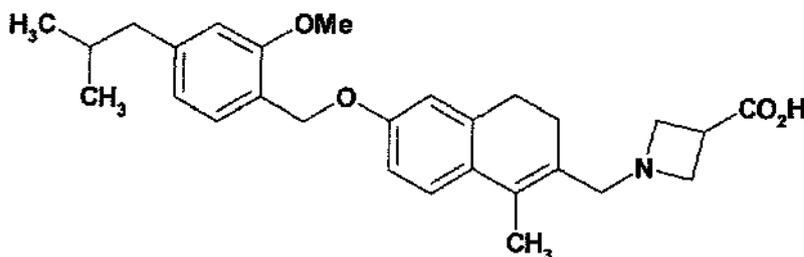
Se llevaron a cabo procedimientos similares a los de los Ejemplos 5, 6, y 7 aunque se usó 1-(bromometil)-2-metoxi-4-propilbenceno (que se preparó por adición de tribromuro de fósforo al compuesto preparado en el Ejemplo 36 en éter dietílico a 0 °C, y reacción de la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora) como sustituto de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano, para obtener de ese modo el compuesto del título que presentó las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (CD₃OD): δ 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.

Ejemplos 37-1 a 37-16

El Ejemplo 37 se llevó a cabo de forma similar aunque se usó el correspondiente al compuesto de fenol como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 4 y se usó el correspondiente compuesto de alcohol como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 36, para obtener de ese modo el compuesto del título que presentó las siguientes propiedades físicas.

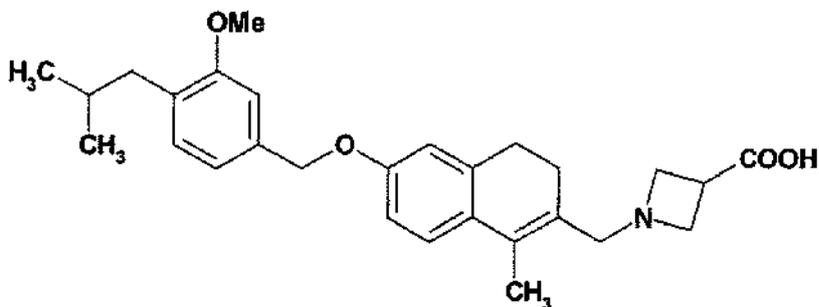
Ejemplo 37-1: ácido 1-((6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico



TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,71-6,75 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,77 Hz, 6H).

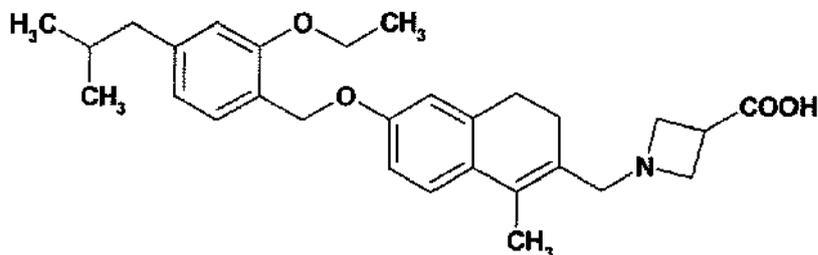
Ejemplo 37-2: ácido 1-((6-[(4-isobutil-3-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico



TLC: Rf 0,17 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,12-4,26 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,46 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H), 1,81-1,95 (m, 1H), 0,86 (d, J = 7,00 Hz, 6H).

Ejemplo 37-3: ácido 1-({6-[(2-etoxi-4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico



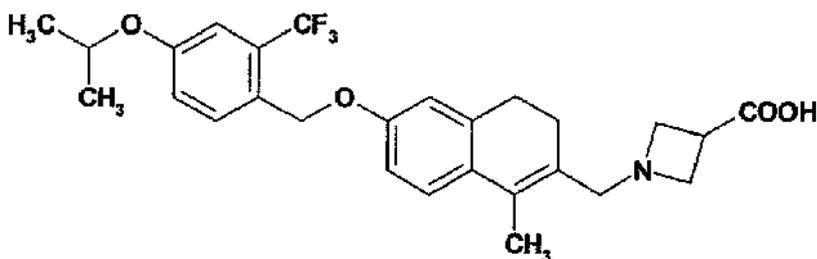
5

TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68-6,88 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,12-4,30 (m, 4H), 4,03-4,14 (m, 4H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,78-1,96 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

10

Ejemplo 37-4: ácido 1-({6-[(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxil-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico



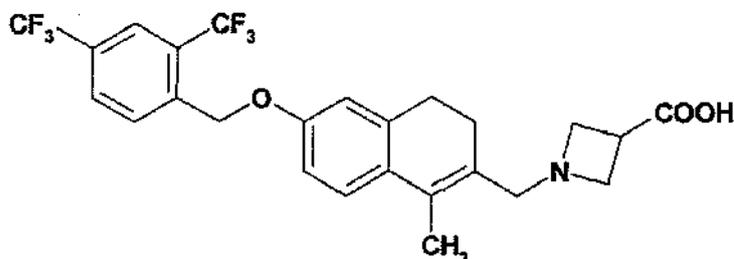
15

TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,58 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,62-4,73 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,33 (d, J = 6,00 Hz, 6H).

20

Ejemplo 37-5: ácido 1-({6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

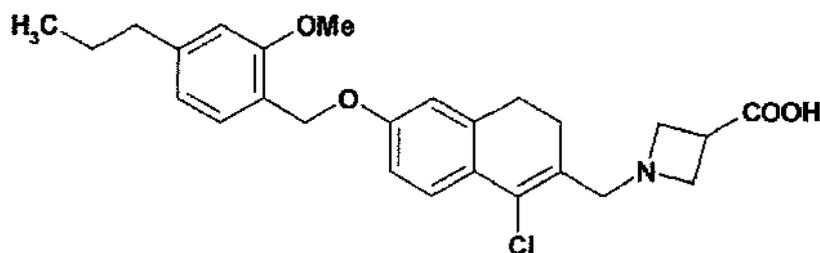


25

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,96-8,03 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,37-3,49 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 5H); amorfo.

30

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



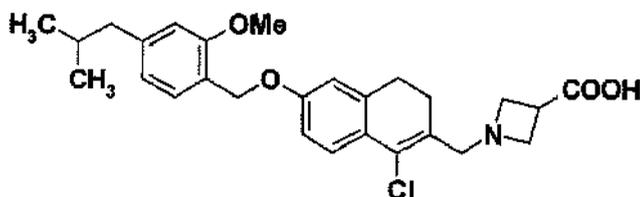
TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

5 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,51 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,56-1,74 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

crystal;

Punto de fusión 157,9-158,0 °C.

10 **Ejemplo 37-7:** ácido 1-((1-cloro-6-((4-isobutyl-2-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

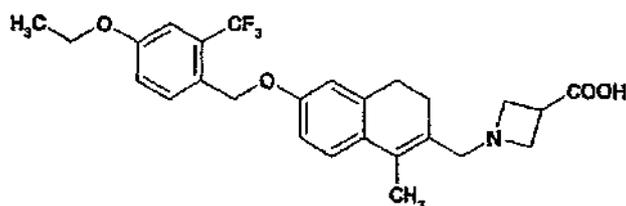


15 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,24 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,37-3,50 (m, 1H), 2,84 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,41-2,52 (m, 4H), 1,80-1,97 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6H);

20 amorfo.

Ejemplo 37-9: ácido 1-((6-((4-etoxy-2-(trifluorometil)bencil)oxil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

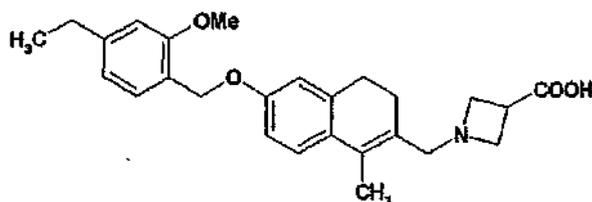


25

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

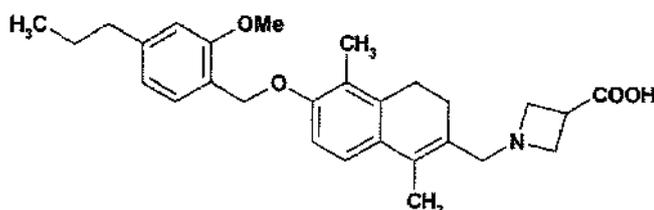
30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,59 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 1H) 7,21 (d, J = 2,60 Hz, 1H) 7,15 (dd, J = 8,60, 2,60 Hz, 1H) 6,74-6,87 (m, 2H) 5,14 (s, 2H) 4,11-4,31 (m, 4H) 4,02-4,15 (m, 4H) 3,34-3,50 (m, 1H) 2,73 (t, J = 6,80 Hz, 2H) 2,14-2,32 (m, 5H) 1,40 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

Ejemplo 37-10: ácido 1-((6-((4-etil-2-metoxibencil)oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico



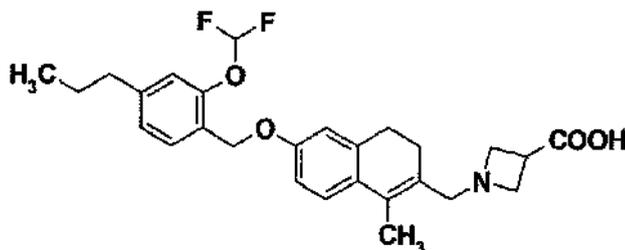
TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,74-6,85 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,08-4,24
 5 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,24 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

Ejemplo 37-11: ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico



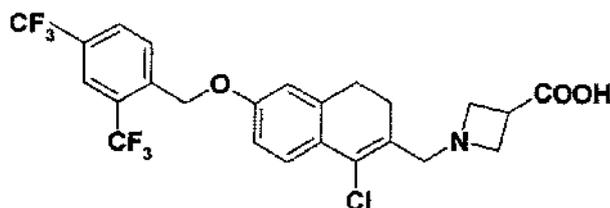
10
 TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,27 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 7,50, 1,00
 15 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,56-2,63
 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 8H), 1,59-1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

Ejemplo 37-12: ácido 1-({6-[(2-difluorometoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico



20
 TLC: Rf 0,15 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,42 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 6,82 (t, J = 74,00 Hz,
 25 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,35-3,49 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,61 (t, J
 = 7,50 Hz, 2H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,58-1,72 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

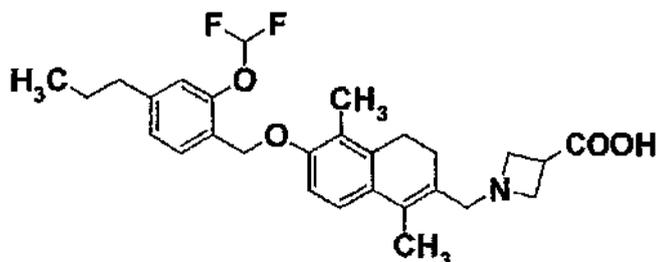
Ejemplo 37-13: ácido 1-({6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico



30
 TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,92-8,08 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,07-4,25 (m, 6H),

3,36-3,49 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 2H);
cristal.

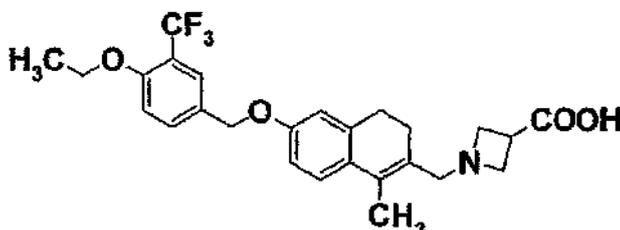
5 **Ejemplo 37-14: ácido 1-[[6-[[2-(difluorometoxi)-4-propilbencil]oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico**



TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,43 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 74,00 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 8H), 1,59-1,72 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,50 Hz, 3H);
cristal.

15 **Ejemplo 37-15: ácido 1-[[6-[[4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico**



20 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,58-7,64 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,50, 2,50Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,11-4,25 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 5H), 1,41 (t, J = 7,00 Hz, 3 H);
cristal.

25

Ejemplo 38: clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo

Se añadió gota a gota metanol (70 ml) con agitación a 0 °C a cloruro de tionilo (23,4 ml), y se añadió ácido azetidina-3-carboxílico (N° CAS 36476-78-5, 25 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (36 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

30

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

RMN ¹H (CD₃OD): δ 4,18-4,33 (m, 4H), 3,72-3,81 (m, 4H).

35 **Ejemplo 38-1: clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de etilo**

Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 38 aunque se usó etanol como sustituto del metanol. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

40

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,19-9,59 (m, 1H), 9,01-9,26 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,95-4,15 (m, 4H), 3,60-3,76 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 41: 2-metoxi-4-propilfenol

45

Se añadió paladio-carbono (5 % en masa, 54 mg) a una solución en 2-propanol (2,5 ml) de eugenol (N° CAS 97-53-0, 500 mg) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a una temperatura externa de 50 °C con flujo de hidrógeno durante aproximadamente 4,5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite,

y el filtrado se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (447 mg) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

5 Ejemplo 42: trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-4-propilfenilo

Se añadió piridina (63,3 ml) a una solución en acetonitrilo (450 ml) del compuesto (100,0 g) preparado en el Ejemplo 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 aproximadamente 0 a 10 °C durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió a la solución de reacción 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (400 ml), y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada, se secó, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (178,7 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

15 RMN ¹H(CDCl₃): δ 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).

Ejemplo 43: 2-metoxi-4-propilbenzoato de metilo

20 A una solución en un disolvente mixto de dimetilsulfóxido (20 ml) y metanol (15 ml) del compuesto (5,00 g) preparado en el Ejemplo 42, se añadieron trietilamina (4,70 ml), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP, 346 mg), y acetato de paladio (94 mg), seguido de agitación vigorosa a una temperatura interna de aproximadamente 70 °C en 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 añadieron una solución acuosa al 3,5 % de bicarbonato sódico (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 fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada, se secó, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (3,10 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 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).

Ejemplo 44: (2-metoxi-4-propilfenil)metanol

35 Se añadió lentamente una solución de Al rojo/tolueno (contenido de un 66,5 %, 2,05 g) a una solución en tetrahidrofurano (3 ml) del compuesto (1,00 g) preparado en el Ejemplo 43 a una temperatura interna de 5 °C, seguido de agitación a una temperatura interna de aproximadamente 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 al 50 % de tartrato sódico potásico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina concentrada, se secó, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (0,91 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 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).

45

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

50 Se añadió piridina (79 ml) a una solución en dimetoxietano (640 ml) del compuesto (160 g) preparado en el Ejemplo 44, y se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (71,3 ml) con agitación, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua enfriada con hielo, y se extrajo con metil terc-butil éter. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina concentrada, se secó, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (169 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 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 46: 6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenocarbaldehído

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

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

RMN ¹H (CDCl₃): δ 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 46-1: 6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenocarbaldehído

5 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 46 de forma similar aunque se usó cloruro de 2,4-bis(trifluorometil)bencilo (N° CAS 195136-46-0) como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 45. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 5:1);

10 RMN ^1H (CDCl₃): δ 10,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 5H).

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

15 Se añadieron trietilamina (95,5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (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 a la mezcla resultante una solución en acetonitrilo (400 ml) del compuesto (113 g) preparado en el Ejemplo 38-1, seguido de agitación de 30 a 40 °C durante 1,5 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de carbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico, se secó, y se concentró, para obtener de ese modo el compuesto del título (281 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

20 RMN ^1H (CDCl₃): δ 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 47-1: 1-[[6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de etilo

30 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 47 de forma similar aunque se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 46-1 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 46. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

35 RMN ^1H (CDCl₃): δ 7,91-7,97 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (c, $J = 7,00$ Hz, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,23-3,37 (m, 5H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (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

40 Se añadió una solución acuosa (135 ml) de hidróxido sódico (28 g) a una solución en metanol (1320 ml) del compuesto (262 g) preparado en el Ejemplo 47, seguido de agitación a 40 °C durante 2 horas. Se añadieron a la solución de reacción 5 mol/l de ácido clorhídrico (135 ml) y agua (1050 ml), y el precipitado se filtró. El precipitado obtenido se lavó con un disolvente mixto de metanol y 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 ese modo el compuesto del título (191 g) que presentó las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión 158-163 °C;

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

RMN ^1H (CD₃OD): δ 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 cm⁻¹;

55 Espectro de difracción de rayos X en polvo: los resultados de la medición se muestran en la Tabla 1 y el gráfico se muestra en la Figura 1.

[Tabla 1]

Valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2 θ , °)	Intensidad relativa (%)
d = 10,48375	8,427	67,8
d = 9,48985	9,312	24,9
d = 8,47631	10,428	19,9

Valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
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 diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento: 5 °C/min): se confirmó un pico endotérmico cerca de 170 °C. El gráfico se muestra en la Figura 2.

5 **Ejemplo 48-1: ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico**

Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 48 de forma similar aunque se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 47-1 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 47. Se obtuvo de ese modo el compuesto del

10 título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión 155-165 °C;

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,89-8,02 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,13-4,29 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 5H);

15 Espectro de difracción de rayos X en polvo: los resultados de la medición se muestran en la Tabla 2 y el gráfico se muestra en la Figura 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

Valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
4,75633	18,640	43,4
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
3,58566	24,789	35,6

Calorimetría diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento 10 °C/min): se confirmó un pico endotérmico cerca de 172 °C. El gráfico se muestra en la Figura 4.

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

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

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

15 RMN ¹H (CD₃OD) 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 en polvo: los resultados de la medición se muestran en la Tabla 3 y el gráfico se muestra en la Figura 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
d = 4,23432	20,963	19,2

ES 2 519 346 T3

valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
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 diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento 5 °C/min): se confirmaron picos endotérmicos cerca de 123 °C y cerca de 168 °C. El gráfico se muestra en la Figura 6.

- 5 Se añadió una solución mixta de metil etil cetona y agua (10:1) (3,75 ml) con calentamiento a 70 °C al compuesto del título (cristal de tipo A) (500 mg) preparado en este ejemplo. Después de que la mezcla se disolviera completamente, la solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, y posteriormente se dejó en reposo a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 2 días. El sólido obtenido se recogió con un filtro, y se secó a 40 °C a presión reducida (aproximadamente 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 presentó las siguientes propiedades físicas.

Espectro de difracción de rayos X en polvo: los resultados de la medición se muestran en la Tabla 4 y el gráfico se muestra en la Figura 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
d = 3,05410	29,218	28,8

Calorimetría diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento 5 °C/min): se confirmaron picos endotérmicos cerca de 115 °C y cerca de 167 °C. El gráfico se muestra en la Figura 8.

Ejemplo 49-1: ácido 1-[(6-([2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico monohidrato

5 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 49 de forma similar aunque se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 48-1 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 48. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20;5;1),

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,91-8,03 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,79-6,88 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,13-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 5H);

10 Espectro de difracción de rayos X en polvo: los resultados de la medición se muestran en la Tabla 5 y el gráfico se muestra en la Figura 9.

[Tabla 5]

Valor d (Angstrom)	Ángulo de difracción (2θ, °)	Intensidad relativa (%)
11,56944	7,635	76,2
7,75051	11,407	38,0
7,43156	11,899	59,1
6,95904	12,710	49,7
6,69471	13,214	20,1
6,49820	13,615	38,1
6,04854	14,633	14,3
5,80619	15,247	25,5
5,28185	16,771	36,8
5,13914	17,241	50,6
4,89009	18,126	20,7
4,66002	19,029	100,0
4,44685	19,950	75,8
4,37032	20,303	36,3
4,26592	20,805	96,7
4,17962	21,240	18,8
4,05539	21,899	13,6
3,87521	22,930	64,0
3,78047	23,513	85,5
3,64590	24,394	23,1

15 Calorimetría diferencial de barrido (DSC, velocidad de calentamiento 10 °C/min): el gráfico se muestra en la Figura 10.

Ejemplo 50: clorhidrato de ácido 1-[(6-([2-metoxi-4-propilbencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

20 Se añadió gradualmente 0,1 mol/l de ácido clorhídrico (5,54 ml) a una solución en un disolvente mixto de metanol (8 ml) y agua (2 ml) del compuesto (201 mg) preparado en el Ejemplo 48 en un baño de hielo. La solución se liofilizó, para obtener de ese modo el compuesto del título (218 mg) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

25 RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Ejemplo 50-1: clorhidrato de ácido 1-[(6-([2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

30 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 50 de forma similar aunque se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 48-1 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 48. Se obtuvo de ese modo el compuesto del

título, que presentó las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoniacaco acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,87-8,09 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 6,76-6,95 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,21-4,50 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,57-3,82 (m, 1H), 2,58-2,83 (m, 2H), 2,15-2,38 (m, 5H).

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

Al compuesto (200 mg) preparado en el Ejemplo 48, se añadió solución acuosa de 0,1 mol/l de hidróxido sódico (4,56 ml), y la solución se liofilizó. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó de nuevo, para obtener de ese modo el compuesto del título (209 mg) que presentó las siguientes propiedades físicas.

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

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

Ejemplos 51-2 a 51-5

Se llevó a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo 51 usando una solución acuosa de hidróxido potásico o una solución acuosa de hidróxido de calcio en lugar de una solución acuosa de hidróxido sódico y usando el compuesto preparado en el Ejemplo 48-1 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 48, para obtener de ese modo los compuestos respectivos, que presentaron las siguientes propiedades físicas.

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

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

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

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

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

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

40 **Ejemplo 51-4: 1-{{6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxilato sódico**

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoniacaco acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,89-8,10 (m, 3H), 7,18-7,36 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,51-3,73 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,56-2,78 (m, 2H), 2,17-2,34 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

45 **Ejemplo 51-5: 1-{{6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxilato potásico**

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoniacaco acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,84-8,12 (m, 3H), 7,16-7,38 (m, 1H), 6,65-6,87 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 4H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

50 **Ejemplo 52: 1-óxido 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. Se añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y diclorometano a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con solución salina concentrada, se secó, y se concentró. La sustancia amorfa obtenida (128 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 4:1 a diclorometano:metanol = 10:1) para aislar individualmente de ese modo los compuestos del título que presentaron cada uno las siguientes propiedades físicas.

Compuesto menos polar

65 TLC: Rf 0,26 (acetato de etilo:metanol = 4:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 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

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

5 RMN ^1H (CDCl_3): δ 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).

Ejemplo 53: 1-óxido de ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

10

Se añadió una solución acuosa de 5 mol/l de hidróxido sódico (700 ml) en un baño de hielo a una solución en un disolvente mixto 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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (27 mg) que presentó las siguientes propiedades físicas.

15

Compuesto menos polar

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

20

RMN ^1H (CDCl_3): δ 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).

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

25

Compuesto más polar

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

RMN ^1H (CDCl_3): δ 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).

30 **Ejemplos 56-1 a 56-9**

Se llevaron a cabo procedimientos similares a los de los Ejemplos 5 y 6, y si fue necesario, al procedimiento del Ejemplo 7, usando el correspondiente compuesto de bromuro de bencilo en lugar de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano y usando el correspondiente compuesto de azetidina en lugar de clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo, para obtener de ese modo los compuestos del título que presentaron cada uno las siguientes propiedades físicas.

35

Ejemplo 56-1: 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxamida

40

TLC: Rf 0,38 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 280:30:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,25 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 6,68-6,81 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 5H), 2,58-2,72 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 7,14$ Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,98 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,59$ Hz, 6H).

45

Ejemplo 56-2: 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-N-metil-3-azetidincarboxamida

50

TLC: Rf 0,47 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 280:30:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,26 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,23$ Hz, 1H), 6,68-6,82 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,60 (m, 2H), 3,19-3,41 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,81-1,96 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,59$ Hz, 6H).

55

Ejemplo 56-3: N-hidroxi-1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxamida

TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:10:1);

60

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,26 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 6,66-6,83 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 4H), 3,10-3,26 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 2,14-2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,96 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,59$ Hz, 6H).

Ejemplo 56-6: ácido 1-[(6-[(4-(2-hidroxipropil)-2-metoxibencil)oxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

65

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,33 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 1,50$ Hz, 1H), 6,77-6,85 (m, 3H),

5,05 (s, 2H), 4,13-4,25 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,63-2,82 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,15 (d, $J = 6,00$ Hz, 3H).

Ejemplo 56-7: ácido 1-[(6-[(4-(1-hidroxipropil)-2-metoxibencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,14 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,26-7,35 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 1,28$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,78, 1,28$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,41, 2,74$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,74$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 6,50$ Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 1,64-1,83 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H).

Ejemplos 57-1 a 57-87

Se llevaron a cabo procedimientos similares a los de los Ejemplos 5, 6, y 7 usando el haluro correspondiente en lugar de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano, para obtener de ese modo los compuestos del título, que presentaron cada uno las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 57-15: ácido 1-[(6-[(2-fluoro-4-isobutilbencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,31-7,42 (m, 2H), 6,90-7,01 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,11-4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,79-1,94 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,50$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-16: ácido 1-[(6-[(5-isobutil-2-metoxibencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,30 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,50, 2,00$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,11-4,23 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,39 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,70-1,84 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,50$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-17: ácido 1-[(6-[(2,4-dimetoxibencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,10-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,17-2,30 (m, 5H).

Ejemplo 57-18: ácido 1-[(6-[(4-(benciloxi)-2-metoxibencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,23-7,48 (m, 7H), 6,82 (dd, $J = 8,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,10-4,29 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,17-2,29 (m, 5H).

Ejemplo 57-19: ácido 1-[(6-[(3-isobutil-2-metoxibencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,32 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,50, 2,00$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,50, 2,00$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,10-4,24 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,54 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,87-2,02 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,50$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-20: ácido 1-[(6-[(4-isobutil-2-metilbencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

RMN ^1H (CD_3OD): δ 7,31 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,01-4,18 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,34-3,45 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 5H), 1,77-1,93 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,50$ Hz,

6H).

Ejemplo 57-21: ácido 1-{{6-[[4-butil-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

5 TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72-6,86 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,15-2,31 (m, 5H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,30-1,44 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 57-22: ácido 1-{{6-[[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

15 TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68-6,88 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 57-23: ácido 1-{{6-[[4-isopropoxi-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

20 TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,53-4,66 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 57-25: ácido 1-{{6-[[4-isobutil-2-isopropoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

30 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67-6,88 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,57-4,70 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,77-1,95 (m, 1H), 1,31 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 57-26: ácido 1-{{6-[[4-isobutil-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

35 TLC: Rf 0,17 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,62 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,35-3,49 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,57 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 2,19-2,27 (m, 5H), 1,84-1,97 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,50 Hz, 6H).

Ejemplo 57-27: ácido 1-{{6-[[2-cloro-4-isobutilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

45 TLC: Rf 0,23 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,43 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,00, 1,50 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10-4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 2,19-2,25 (m, 5H), 1,81-1,92 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,50 Hz, 6H).

Ejemplo 57-28: ácido 1-{{6-[[2-metoxi-4-{{(1S)-1-metilpropil]oxi}bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

55 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,29-4,45 (m, 1H), 4,11-4,28 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 1,54-1,79 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 57-29: ácido 1-{{6-[[2-metoxi-4-{{(1R)-1-metilpropil]oxi}bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

65 TLC: Rf 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,29-4,45 (m, 1H), 4,11-4,28 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 1,54-1,79 (m, 2H), 1,26 (d, J

= 6,0 Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 57-30: ácido 1-({6-[(3-isobutil-5-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

5 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,31 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,78-6,86 (m, 4H), 6,62-6,66 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,18-2,27 (m, 5H), 1,79-1,91 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,50$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-31: ácido 1-({6-[(3-isobutil-4-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

15 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,30 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,00, 2,00$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,07-4,22 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,18-2,27 (m, 5H), 1,81-1,96 (m, 1H), 0,86 (d, $J = 6,50$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-32: ácido 1-[(1-metil-6-[[4-propoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

20 TLC: Rf 0,3 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 25 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,60 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,60, 2,60$ Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 6,50$ Hz, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Ejemplo 57-33: ácido 1-[(6-[[4-butoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

30 TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,59 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,60, 2,60$ Hz, 1H), 6,75-6,86 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 7,00$ Hz, 2H), 2,16-2,31 (m, 5H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Ejemplo 57-36: ácido 1-[(6-[[4-isobutoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

40 TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,60 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,40, 2,60$ Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,10-4,30 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (d, $J = 6,40$ Hz, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 7,30$ Hz, 2H), 2,16-2,32 (m, 5H), 1,99-2,16 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H).

Ejemplo 57-37: ácido 1-({6-[(2-cloro-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

50 TLC: Rf 0,15 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,43 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,50$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,00, 1,50$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,11-4,26 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,59 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,56-1,74 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H).

Ejemplo 57-39: ácido 1-({6-[(2,4-dimetilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

55 TLC: Rf 0,15 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,33 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,12-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,28 (m, 5H).

Ejemplo 57-40: ácido 1-[(6-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

65 TLC: Rf 0,15 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,74 (dd, $J = 7,50, 7,50$ Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 5H).

Ejemplo 57-43: ácido 1-{{6-[[2-fluoro-4-isopropoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

5 TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,28-7,42 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,64-6,76 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,53-4,67 (m, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

10 Ejemplo 57-44: ácido L-{{6-[[4-isopropil-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,23-7,33 (m, 2H), 6,74-6,88 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,10-4,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 5H), 1,25 (d, J = 6,95 Hz, 6H).

20 Ejemplo 57-49: ácido 1-{{6-[[3,fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 9,70 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 2H), 6,80-6,93 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,74 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 2,14-2,31 (m, 5H).

25 Ejemplo 57-50: ácido 1-{{6-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,71-7,83 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 9,20, 2,70 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 2H), 6,76-6,88 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,33-3,48 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H).

30 Ejemplo 57-51: ácido 1-{{6-[[3-fluoro-4-isopropoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,32 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,50-4,64 (m, 1H), 4,09-4,27 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,04 Hz, 6H).

40 Ejemplo 57-52: ácido 1-{{6-[[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,53-7,66 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,78-6,88 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,66-4,80 (m, 1H), 4,08-4,27 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,04 Hz, 6H).

50 Ejemplo 57-57: ácido 1-{{5-metoxi-6-[[2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,30 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,70, 1,30 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,13-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,30 Hz, 2H), 2,11-2,27 (m, 5H), 1,57-1,74 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,30 Hz, 3H).

55 Ejemplo 57-59: ácido 1-{{6-[[4-sec-butil-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,22-7,35 (m, 2H), 6,72-6,87 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,14-2,31 (m, 5H), 1,53,1,69 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

65 Ejemplo 57-60: ácido 1-{{1-cloro-6-[[4-etil-2-metoxibencil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,55 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 7,70, 1,60 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (d, J = 8,20 Hz, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,64 (c, J = 7,50 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 57-61: ácido 1-[(1-cloro-6-[[4-etoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico**

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,59 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,60 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,60, 2,60 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,60, 2,60 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,23 (d, J = 8,10 Hz, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (c, J = 7,00 Hz, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,85 (t, J = 7,10 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,10 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,00 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 57-62: ácido 1-[(1-cloro-6-[[4-isopropoxi-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico**

TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,52-7,64 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,61-4,75 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,36-3,51 (m, 1H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

25 **Ejemplo 57-63: ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-metilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,69-6,88 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 5H).

30 **Ejemplo 57-64: ácido 1-({6-[(4-cloro-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,28-7,38 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,14, 1,65 Hz, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,09-4,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,35-3,49 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 5H).

Ejemplo 57-70: ácido 1-[(6-[[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,11 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

40 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,58 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 6,76-6,90 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 5H).

45 **Ejemplo 57-71: ácido 1-({6-[(5-cloro-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico**

TLC: Rf 0,13 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 20:5:1);

50 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,29-7,38 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,78, 2,74 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,13-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,36-3-52 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 5H).

Ejemplo 57-72: ácido 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

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

55 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,24 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 6,69-6,82 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,10-4,27 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,81 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 7,10 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 1,79-1,97 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,80 Hz, 6H).

Ejemplo 57-73: ácido 1-({6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

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

60 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,24 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 6,71-6,85 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,10-4,27 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,81 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,10 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 8,10 Hz, 2H), 1,56-1,74 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,30 Hz, 3H).

65 **Ejemplo 57-74: ácido 1-({6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-**

azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,26 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

5 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,27 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 2,17-2,27 (m, 8H), 1,81-1,95 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,50 Hz, 6H).

Ejemplo 57-75: ácido 1-[(6-{4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

10 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,58-7,65 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,68-4,81 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 8H), 1-34 (d, J = 6,00 Hz, 6H).

Ejemplo 57-76: ácido 1-[(1-metil-6-{4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

15 TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,62-7,74 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,66 (c, J = 8,2 Hz, 2H), 4,13-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,35-3,51 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H).

Ejemplo 57-77: ácido 1-[(1-metil-6-{4-[(1S)-1-metilpropil]oxi}-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

25 TLC: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,53-7,64 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,46-4,60 (m, 1H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,73 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,17-2,30 (m, 5H), 1,61-1,81 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 57-80: ácido 1-[(6-{4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxibencil}oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

35 TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 6,77-6,85 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35-3,46 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 4H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 57-81: ácido 1-[(1-terc-butil-6-{2-metoxi-4-propilbencil}oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

40 TLC: Rf 0,27 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 45 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,35 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 6,73-6,79 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,03-4,23 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,50 Hz, 3H).

Ejemplo 57-82: ácido 1-[(1-metil-6-{4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(trifluorometil)bencil}oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

50 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,69 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,42, 2,74 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,60, 2,54 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,54 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,64 (c, J = 8,29 Hz, 2H), 4,10-4,27 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 57-84: ácido 1-[(5-yodo-6-{2-metoxi-4-propilbencil}oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

55 TLC: Rf 0,38 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);
 60 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,44 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,13-2,33 (m, 5H), 1,55-1,73 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

Ejemplo 57-85: ácido 1-[(6-{2,4-bis(trifluorometil)bencil}oxi)-5-yodo-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

65

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacaco acuoso = 20:5:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,24-8,30 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15-4,32 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

5 [Ejemplos Biológicos]

Las actividades farmacológicas de los compuestos 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 fundamentales de ingeniería genética. Además, se mejoran los métodos de medición en la presente invención para la evaluación de los compuestos de la presente invención en cuanto al método de medición, la exactitud de la medición, y/o la sensibilidad de la medición. Los detalles se describen posteriormente. La preparación de preparaciones histológicas también se llevó a cabo mediante métodos convencionales basándose en técnicas de ingeniería genética con una modificación apropiada.

15 Ejemplo Biológico 1: medición de la actividad inhibitoria del compuesto de la presente invención en la unión de [³H]-PhS1P a EDG-6

[Método Experimental]

20 Usando fracción de membrana celular de células de Ovario de Hámster Chino (CHO) que sobreexpresan EDG-6 y 1 mg de proteína/ml de la fracción de membrana, la reacción se llevó a cabo en una placa de ensayo de 96 pocillos. En cada pocillo, se añadieron 80 µl de una solución de vehículo (DMSO) diluida con Tampón de Unión 2 x (Tris de 100 mmol/l a 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 µl de [³H]-PhS1P (5,5,6,6-tetratritio-fitoesfingosina-1-fosfato) de 10 nmol/l, que se preparó de la siguiente manera. Se hizo reaccionar un compuesto (anti-7, (4S)-4-[(1S,2R)-1-(benciloxi)-2-hidroxihexadec-3-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolizina-3-carboxilato de terc-butilo) preparado de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (Tetrahedron Lett., 38(34), 6027-6030 (1997)) con bromuro de bencilo en tetrahidrofurano en presencia de hexametildisililamido de potasio, para proteger de ese modo el grupo hidroxilo. A continuación, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno/metanol para desbloquear el grupo acetónido. El compuesto obtenido de ese modo se hizo reaccionar con N,N-dietil-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, un catalizador de paladio al 4,5 % y platino al 0,5 % portados sobre carbón activo, véase, Fine Chemical, 1 de octubre de 2002, pág. 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. Además, se añadieron 40 µl de solución de la fracción de membrana y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró por aspiración con un UNI-FILTER de 96 pocillos, se lavó tres veces con 50 ml de un tampón de lavado (Tris de 50 mmol/l a pH 7,5, BSA al 0,5 %) 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.).

[Resultados]

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades inhibitorias en la unión de [³H]-PhS1P a EDG-6.

45 Ejemplo Biológico 2: recuento del número de linfocitos en sangre

[Método Experimental]

50 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratones macho BALB/c o a ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Japón, Inc., 6 semanas de edad en el momento del uso). De 4 a 72 horas después de la administración, se recogió sangre de la aorta abdominal con anestesia de éter. 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 multifunción (SF-3000, fabricado por Sysmex Corporation). La evaluación se realizó ajustando a un 100 % el recuento medio de células sanguíneas de un grupo al que se administró vehículo (grupo de vehículo) y calculando el porcentaje de vehículo a partir del recuento medio de células sanguíneas de cada grupo al que se administró el compuesto de ensayo. Basándose en las dosis de compuesto de ensayo y en los porcentajes de vehículo con las dosis, se calculó la dosis de compuesto requerida para disminuir el recuento de células sanguíneas a un 50 % como DE₅₀.

60 [Resultados]

Los compuestos de la presente invención disminuyeron considerablemente el número de linfocitos en la sangre con una dosis oral de 10 mg/kg. Por ejemplo, los valores de DE₅₀ después de 24 horas tras la administración de los compuestos preparados en el Ejemplo 27-7 y en el Ejemplo 37 fueron 1,6 mg/kg y 0,029 mg/kg, respectivamente.

Ejemplo Biológico 3: evaluación de la actividad agonista frente a EDG del compuesto de la presente invención mediante monitorización de los cambios en la concentración de ión calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$

[Método Experimental]

5 Se cultivaron células CHO que sobreexpresan el gen EDG-1, EDG-3, EDG-5, o EDG-8 humano en medio F12 de Ham (fabricado por Gibco BRL) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10 %, penicilina/estreptomicina, y blasticidina (5 μ g/ml). Las células cultivadas se incubaron en una solución 5 μ M de Fura2-AM (medio F12 de Ham que contenía un 10 % de FBS, tampón HEPES 20 mM (pH 7,4), y probenecid 2,5 mM) a 37 °C durante 60 minutos.

10 Después de lavar una vez con solución de Hanks que contenía tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecid 2,5 mM, la placa se empapó en la misma solución. A continuación, la placa se colocó en un sistema de análisis sistemático de fármacos por fluorescencia (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 μ M, solución en dimetilsulfóxido (DMSO)) y se añadió S1P (concentración final: 100 nM) 5 minutos

15 después. A continuación, se midió el aumento de la concentración de ión calcio intracelular antes y después de la adición de S1P en intervalos de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 500 nm).

20 La actividad agonista del compuesto frente a cada EDG se determinó usando el valor de pico debido a la estimulación de S1P en un pocillo que contenía DMSO como sustituto del compuesto evaluado como valor de control (A), comparando el valor antes de la adición del compuesto evaluado con el valor aumentado (B) en la proporción de fluorescencia después de la adición, y calculando la proporción de aumento (%) en la concentración del ion calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$ como: proporción de aumento (%) = (B/A) x 100. Se determinaron las proporciones de aumento del compuesto para concentraciones individuales y se calcularon los valores de CE_{50} .

25 [Resultados]

Se observó que los compuestos de la presente invención mostraron actividad agonista frente a EDG-1. Por ejemplo, los valores de CE_{50} de los compuestos preparados en los Ejemplos 18, 13-4, 29-1, 27-7, 37, y 37-6 fueron 662 nmol/l, 41 nmol/l, 133 nmol/l, 0,7 nmol/l, 1,0 nmol/l, y 0,7 nmol/l, respectivamente.

Ejemplo Biológico 4: modelo de dermatitis en ratón causada por la aplicación continua de hapteno

[Método Experimental]

35 Se aplicó una solución al 1 % (p/v) de 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "oxalón") (20 μ l) al pabellón auricular (derecho, por ambas caras) de ratones (macho BALB/c) para llevar a cabo una sensibilización primaria. Siete días después de la sensibilización, se aplicó una solución al 1 % (p/v) de oxalón (20 μ l) al pabellón auricular para la estimulación (Día 0). Se repitió el mismo

40 procedimiento que en el Día 0 en los Días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, y 16. Se disolvió un compuesto de ensayo en un vehículo y a continuación se administró por vía oral o se aplicó a ambas caras de la oreja derecha (20 μ l) antes de la aplicación de oxalón. Solo se aplicó vehículo al grupo de control. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de oxalón, se midió el grosor del pabellón auricular del ratón con Dialthicknessgauge (OZAKI MFG. CO., LTD.) como indicación de la eficacia en el modelo de dermatitis

45 inducida en ratón mediante la aplicación continua de hapteno.

Ejemplo Biológico 5: modelo de artritis inducida por adyuvante

[Método Experimental]

50 La evaluación se realizó usando 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 por vía subcutánea una suspensión en parafina líquida de 500 μ g/rata de células secas de *Mycobacterium butiricum* (Difco), que se empleó como adyuvante, en la almohadilla de la pezuña de la pata trasera derecha de cada rata, produciendo de este modo ratas para el modelo de artritis inducida por adyuvante. Por comparación de un grupo de ensayo, al que se administró por vía oral el compuesto de ensayo, con un grupo de control, al que no se administró el compuesto ensayo, se midieron los efectos terapéuticos o preventivos.

Ejemplo Biológico 6: modelo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE)

60 (Caso 1) Administración del compuesto de la presente invención desde el día de sensibilización

[Método Experimental]

65 Se suspendió *Mycobacterium tuberculosis* muerto (M.tuberculosis H37 Ra, Difco, N° de Cat. 231141) en agua destilada para inyección para disolver MBP (proteína básica de mielina, SIGMA, N° de Cat. M-2295) (*Mycobacterium*

tuberculosis muerto: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Adyuvante Completo de Freund, CHEMICON, N° de Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Se sensibilizaron a antígeno ratas hembra LEW/Crj (Charles River Laboratories, Japón, Inc., 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) mediante una inyección subcutánea individual (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla de la pezuña de la pata derecha con 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.

Se observaron los síntomas de EAE de las ratas cada día desde el Día 8 hasta el 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.

Usando una solución al 0,5 % de MC (solución de metilcelulosa de 400 cP al 0,5 % p/v, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N° de Cat. 133-14255) como vehículo, se administró el compuesto de ensayo por vía oral a la fuerza en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde antes del día de la sensibilización hasta el Día 19. Se administró a un grupo de control la misma cantidad de solución al 0,5 % de MC por vía oral a la fuerza una vez al día durante el mismo periodo. Se midió el peso corporal cada día desde el Día 0 y se determinó la dosis basándose en el peso corporal de cada día.

[Resultados]

La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó por comparación del grupo de ensayo, al que se administró por vía oral el compuesto de ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró por vía oral el vehículo. En este periodo de administración, el compuesto preparado en el Ejemplo 37 inhibió casi completamente el desarrollo de síntomas con una dosis oral de 0,1 mg/kg, e inhibió completamente el desarrollo de síntomas con una dosis oral de 0,3 mg/kg. El compuesto preparado en el Ejemplo 37-5 inhibió casi completamente el desarrollo de síntomas con una dosis oral de 0,3 mg/kg.

(Caso 2) Administración del compuesto de la presente invención inmediatamente antes del desarrollo de síntomas

[Método Experimental]

Se suspendió *Mycobacterium tuberculosis* muerto (M.tuberculosis H37 Ra, Difco, N° de Cat. 231141) en agua destilada para inyección para disolver MBP (proteína básica de mielina, SIGMA, N° de Cat. M-2295) (*Mycobacterium tuberculosis* muerto: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Adyuvante Completo de Freund, CHEMICON, N° de Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Se sensibilizaron a antígeno ratas hembra LEW/Crj (Charles River Laboratories, Japón, Inc., 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) mediante una inyección subcutánea individual (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla de la pezuña de la pata derecha con 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.

Se observaron los síntomas de EAE de las ratas cada día desde el Día 7 hasta el 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.

Usando una solución al 0,5 % de MC (solución de metilcelulosa de 400 cP al 0,5 % p/v, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N° de Cat. 133-14255) como vehículo, se administró el compuesto de ensayo por vía oral a la fuerza en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde el Día 9 antes de la sensibilización hasta el Día 19. Se administró a un grupo de control la misma cantidad de solución al 0,5 % de MC por vía oral a la fuerza una vez al día durante el mismo periodo. Se midió el peso corporal cada día desde el Día 9 y se determinó la dosis basándose en el peso corporal de cada día.

[Resultados]

La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó por comparación del grupo de ensayo, al que se administró por vía oral el compuesto de ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró por vía oral el vehículo. En este periodo de administración, el compuesto preparado en el Ejemplo 37 inhibió casi completamente el desarrollo de síntomas con una dosis oral de 0,3 mg/kg. Se confirmó que el compuesto preparado en el Ejemplo 37-5 tenía el efecto de inhibir el desarrollo de síntomas con una dosis oral de 0,3 mg/kg.

(Caso 3) Administración del compuesto de la presente invención después del desarrollo de síntomas

[Método Experimental]

Se suspendió *Mycobacterium tuberculosis* muerto (M.tuberculosis H37 Ra, Difco, N° de Cat. 231141) en agua destilada para inyección para disolver MBP (proteína básica de mielina, SIGMA, N° de Cat. M-2295) (*Mycobacterium tuberculosis* muerto: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (Adyuvante Completo de Freund, CHEMICON, N° de Cat. AR001) para preparar de ese modo una emulsión. Se sensibilizaron a antígeno ratas hembra LEW/CrjCrj (Charles River Laboratories, Japón, Inc., 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) mediante una inyección subcutánea individual (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla de la pezuña de la pata derecha con 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.

Se observaron los síntomas de EAE de las ratas cada día desde el Día 10 hasta el 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 incontinenencia: 1 punto. La puntuación máxima fue 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

Usando una solución al 0,5 % de MC (solución de metilcelulosa de 400 cP al 0,5 % p/v, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N° de Cat. 133-14255) como vehículo, se administró el compuesto de ensayo por vía oral a la fuerza en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde el Día 11 o el Día 12 hasta el Día 19 después de que todas las ratas desarrollaran los síntomas de EAE. Se administró a un grupo de control la misma cantidad de solución al 0,5 % de MC por vía oral a la fuerza una vez al día durante el mismo periodo. Se midió el peso corporal cada día desde el Día 10 y se determinó la dosis basándose en el peso corporal de cada día.

[Resultados]

La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó por comparación del grupo de ensayo, al que se administró por vía oral el compuesto de ensayo, con el grupo de control, al que solo se administró por vía oral el vehículo.

Ejemplo Biológico 7: evaluación de cardiotoxicidad (bradicardia)

[Método Experimental]

Se insertó un catéter en la vena yugular y en la arteria carótida (o en la vena femoral y en la arteria femoral) de mamíferos (por ejemplo, rata SD y un conejo). El extremo de la cánula arterial se conectó a un transductor de presión (DX-100, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.), midiendo de ese modo la presión sanguínea a través de un amplificador de presión de esfuerzo (AP-641G, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.) y midiendo la frecuencia cardíaca a través de una unidad de medición instantánea de frecuencia cardíaca (AT-601G, fabricada por NIHON KOHDEN CORP.), respectivamente. Alternativamente, se midió la frecuencia cardíaca con un electrocardiograma. El compuesto de ensayo se administró por vía intravenosa o se administró por vía oral con anestesia o en estado de consciencia después de inducir el despertar. A continuación, se midieron los cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

[Resultados]

La influencia del compuesto de la presente invención en la cardiotoxicidad fue leve. Por ejemplo, cuando se administró el compuesto preparado en el Ejemplo 37 por vía intravenosa a conejos con una dosis de 0,01 mg/kg, la frecuencia cardíaca de los conejos disminuyó tan solo un 20 % o inferior.

Cuando los valores de DE_{50} después de 24 horas tras la administración del compuesto de ensayo con una dosis determinados mediante el método de acuerdo con el Ejemplo Biológico 2 se definieron como $C_{mg/kg}$ y la dosis determinada mediante el método de acuerdo con el presente ejemplo biológico, con la que la frecuencia cardíaca disminuyó un 20 %, se definió como D_A mg/kg, se puede definir la proporción (D_A/C) como un índice de seguridad (A) (IS_A : índice de seguridad A) del compuesto.

Ejemplo Biológico 8: evaluación de la seguridad del compuesto de la presente invención

[Método Experimental]

El compuesto de la presente invención se administró a la fuerza por vía oral, a través de una sonda, en el estómago de ratas SD (Crj:CD (SD) IGS, macho, 6 semanas de edad) una vez al día durante un periodo de 4 días a 14 días. Se diseccionaron las ratas el día posterior a la finalización de la administración, y se llevaron a cabo la medición del peso de diversos órganos, ensayos histopatológicos, ensayos hematológicos, y ensayos de bioquímica de sangre.

[Resultados]

Se provoqué el compuesto de la presente invención es suficientemente seguro.

5 Cuando los valores de DE₅₀ después de 24 horas tras la administración del compuesto de ensayo con una dosis determinados mediante el método de acuerdo con el Ejemplo Biológico 2 se definieron como Cmg/kg y la dosis determinada mediante el método de acuerdo con el presente ejemplo biológico, con la que el peso del hígado aumentó considerablemente, se definió como D_Bmg/kg, se puede definir la proporción (D_B/C) como un índice de seguridad (B) (I_{S_B}: índice de seguridad B) del compuesto.

Ejemplos de Formulación

10 Los Ejemplos de Formulación que se pueden llevar a cabo en la presente invención se muestran a continuación.

Ejemplo de Formulación 1

15 Se mezclaron ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico (100 g), carboximetilcelulosa de calcio (disgregante, 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0 g) y celulosa microcristalina (870 g) de manera convencional, y se troquelaron para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del ingrediente activo.

Ejemplo de Formulación 2

20 Se mezclaron ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico (100 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 l) de 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, conteniendo cada una 10 mg del ingrediente activo.

25 [Aplicabilidad industrial]

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

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

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto preparado en el Ejemplo 48.
 La Figura 2 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto preparado en el Ejemplo 48.
 La Figura 3 es un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto preparado en el Ejemplo 48 (1).
 La Figura 4 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto preparado en el Ejemplo 48 (1).
 60 La Figura 5 es un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto (cristal de tipo A) preparado en el Ejemplo 49.
 La Figura 6 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (cristal de tipo A) preparado en el Ejemplo 49.
 65 La Figura 7 es un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto (cristal de tipo B) preparado en el Ejemplo 49.

La Figura 8 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto (cristal de tipo B) preparado en el Ejemplo 49.

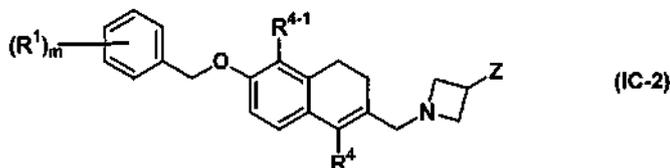
La Figura 9 es un difractograma de rayos X en polvo de un compuesto preparado en el Ejemplo 49 (1).

La Figura 10 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto preparado en el Ejemplo 49 (1).

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (IC-2):



5

10

15

20

25

30

donde Z representa (1) un grupo carboxilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (2) un grupo hidroxilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (3) un grupo ácido hidroxámico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (4) un grupo ácido sulfónico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (5) un grupo ácido borónico que puede estar protegido con alquilo C1-20, (6) un grupo carbamoilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (7) un grupo sulfamoilo que puede estar protegido con alquilo C1-20, (8) un grupo -P(=O)(OR²)(OR³), donde R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C1-8, o R² y R³ se unen conjuntamente para representar un grupo alquileo C2-4, o (9) un grupo tetrazolilo,

R¹ representa un átomo de halógeno, alquilo C1-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes, o alcoxi C1-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes,

el "sustituyente" en "que puede tener un sustituyente o sustituyentes" se selecciona entre (1) alquilo C1-20, (2) alqueno C2-20, (3) alquino C2-20, (4) alquilideno C1-20, (5) un grupo cíclico, (6) alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, (7) oxo, (8) hidroxilo, (9) alquilo C1-20, (10) alqueno C2-20, (11) alquino C2-20, (12) hidroxilo protegido con un grupo cíclico, (13) acilo C1-20, (14) tioxi, (15) mercapto, (16) alquilo C1-20, (17) alqueno C2-20, (18) alquino C2-20, (19) mercapto sustituido con un grupo cíclico, (20) alquilsulfinilo C1-20, (21) alquilsulfonilo C2-20, (22) alquilsulfonilo C2-20, (23) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (24) alquilsulfonilo C1-20, (25) alquilsulfonilo C2-20, (26) alquilsulfonilo C2-20, (27) sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, (28) alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, (29) sulfino, (30) sulfo, (31) sulfamoilo, (32) carboxi, (33) acilo C1-20, (34) acilo C1-20 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(alquilo C1-8) amino, (44) di(alquilo C1-8) amino, (45) trifluorometilo, (46) trifluorometoxi, y (47) un átomo de halógeno,

R⁴ y R⁴⁺¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi C-8, o alquilo C1-8,

m es 2 o más, por lo cual una pluralidad de R¹ pueden ser iguales o diferentes,

una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

ácido 1-[(6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-isobutil-3-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

35 ácido 1-[(6-[(2-etoxi-4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(1-cloro-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(1-cloro-6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

40 ácido 1-[(6-[(4-etoxi-2-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-etil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2-difluorometoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

45 ácido 1-[(6-[(2-difluorometoxi)-4-propilbencil)oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato de etilo,

ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

50 clorhidrato de ácido 1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato sódico,

1-[(6-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato potásico,

1-óxido de 1-[(6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato de etilo,

55 1-[(6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxamida,

1-[(6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-N-metil-3-azetidincarboxamida,

N-hidroxi-1-[(6-[(4-isobutil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxamida,

ácido 1-[(6-[(4-(2-hidroxipropil)-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

ácido 1-[(6-[(4-(1-hidroxipropil)-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

- ácido 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-cloro-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 ácido 1-[(6-[[2-(difluorometoxi)-4-propilbencil]oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 ácido 1-[(6-[[4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 ácido 1-[(6-[[2-(difluorometoxi)-4-propilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 5 ácido 1-[(6-[[2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 ácido 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico monohidrato,
 clorhidrato de ácido 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico,
 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxilato sódico, y
 10 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxilato potásico.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso como agonista de EDG-1.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de rechazo a transplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de islote pancreático, colagenopatía, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,
 20 nefritis lúpica, linfoma, tumor maligno, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmune, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso como agente inmunosupresor y/o agente que causa linfopenia.

- 25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de rechazo a transplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de islote pancreático, colagenopatía, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, nefritis lúpica, linfoma, tumor maligno, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmune, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, o un solvato del mismo para la preparación de un agente inmunosupresor y/o un agente que causa linfopenia.

- 35 10. Un cristal de ácido 1-[(6-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidina-carboxílico, que tiene ángulos de difracción 2θ a 8,430, 10,497, 12,005, 13,233, 15,562, 16,347, 16,866, 17,622, 18,350, 18,640, 19,427, 19,742, 20,266, 21,053, 21,322, 22,124, 22,575, 23,191, 23,566, 24,051 y 24,789° en el espectro de difracción de rayos X en polvo y/o donde el punto de fusión es 155-165 °C.

40

Fig.1

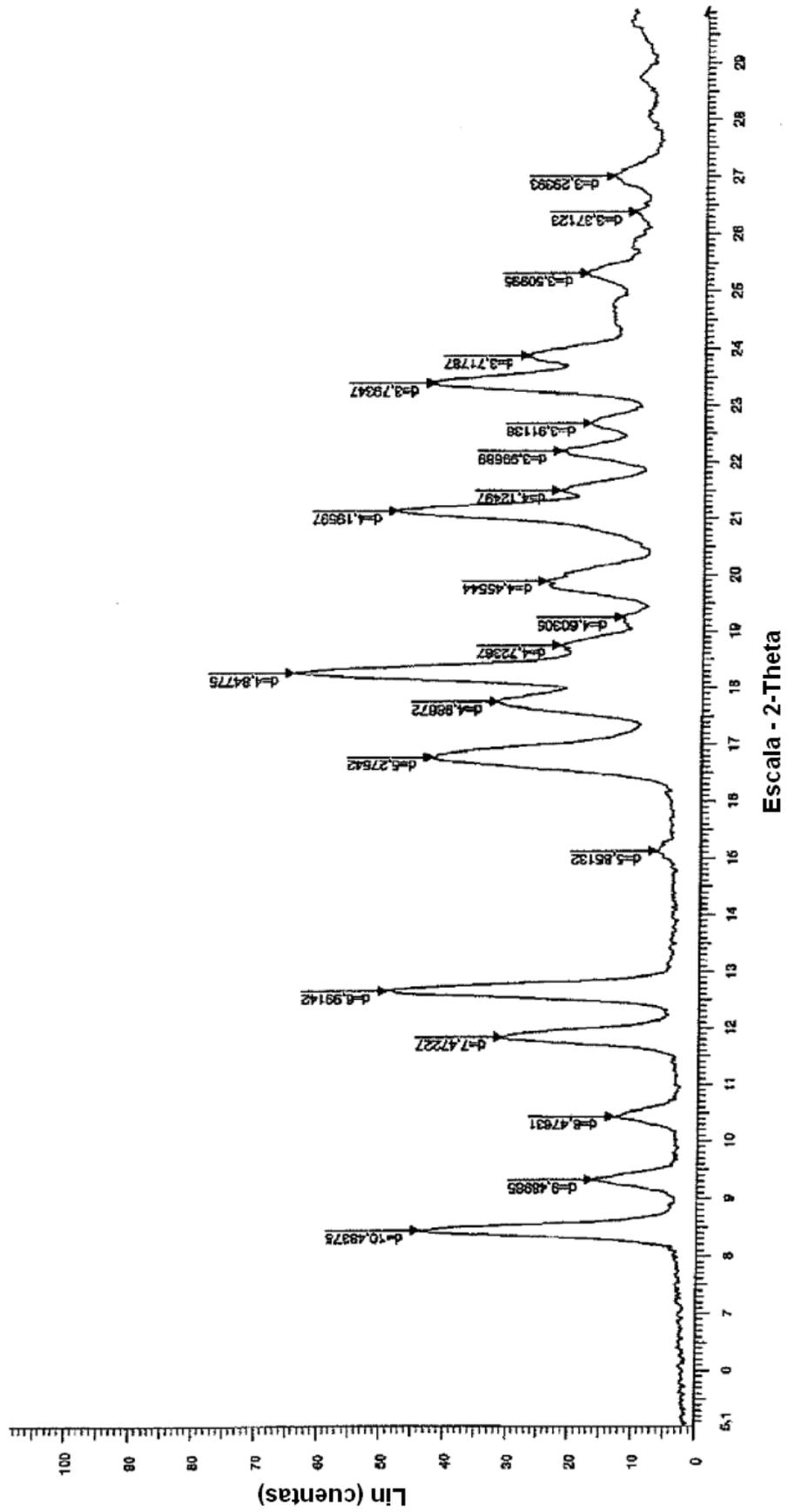


Fig.2

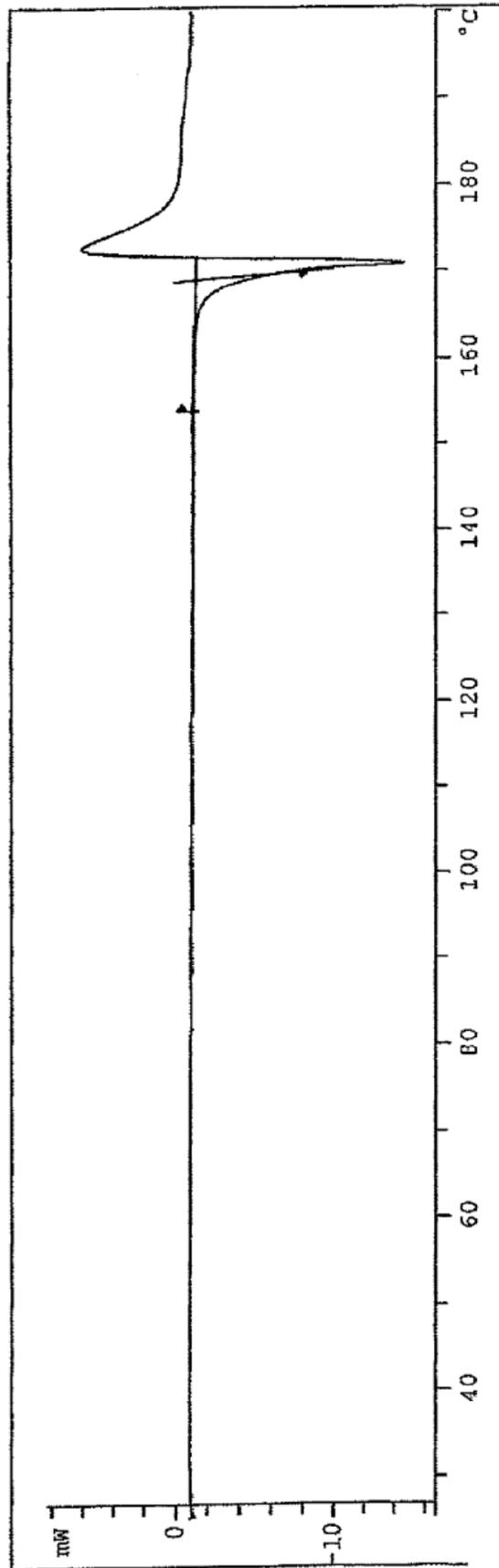


Fig.3

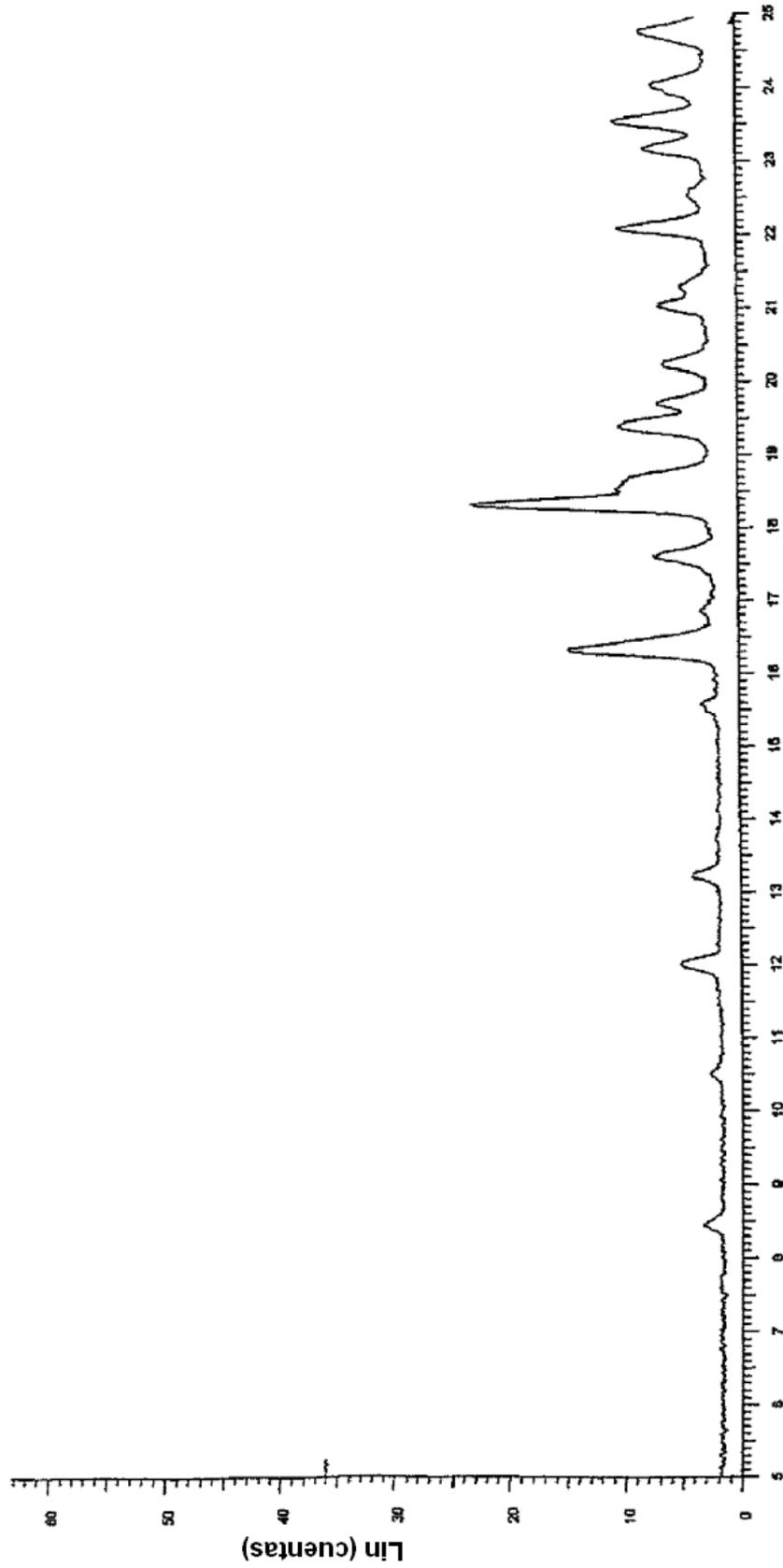


Fig.4

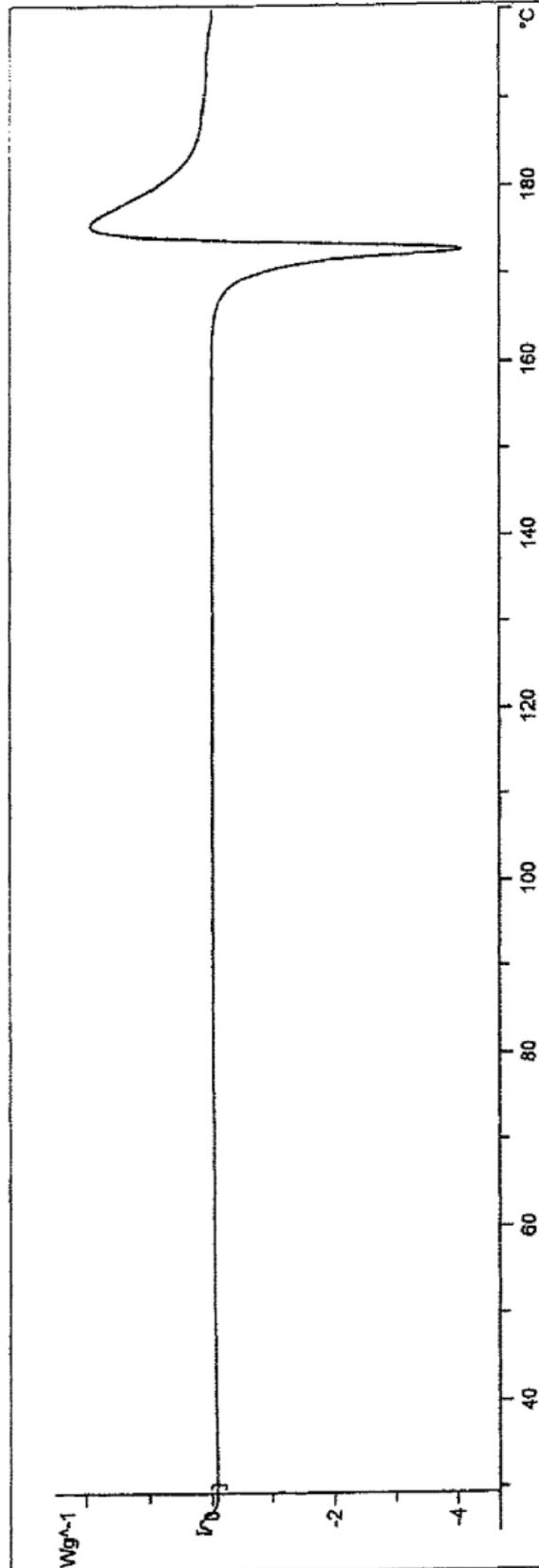


Fig.5

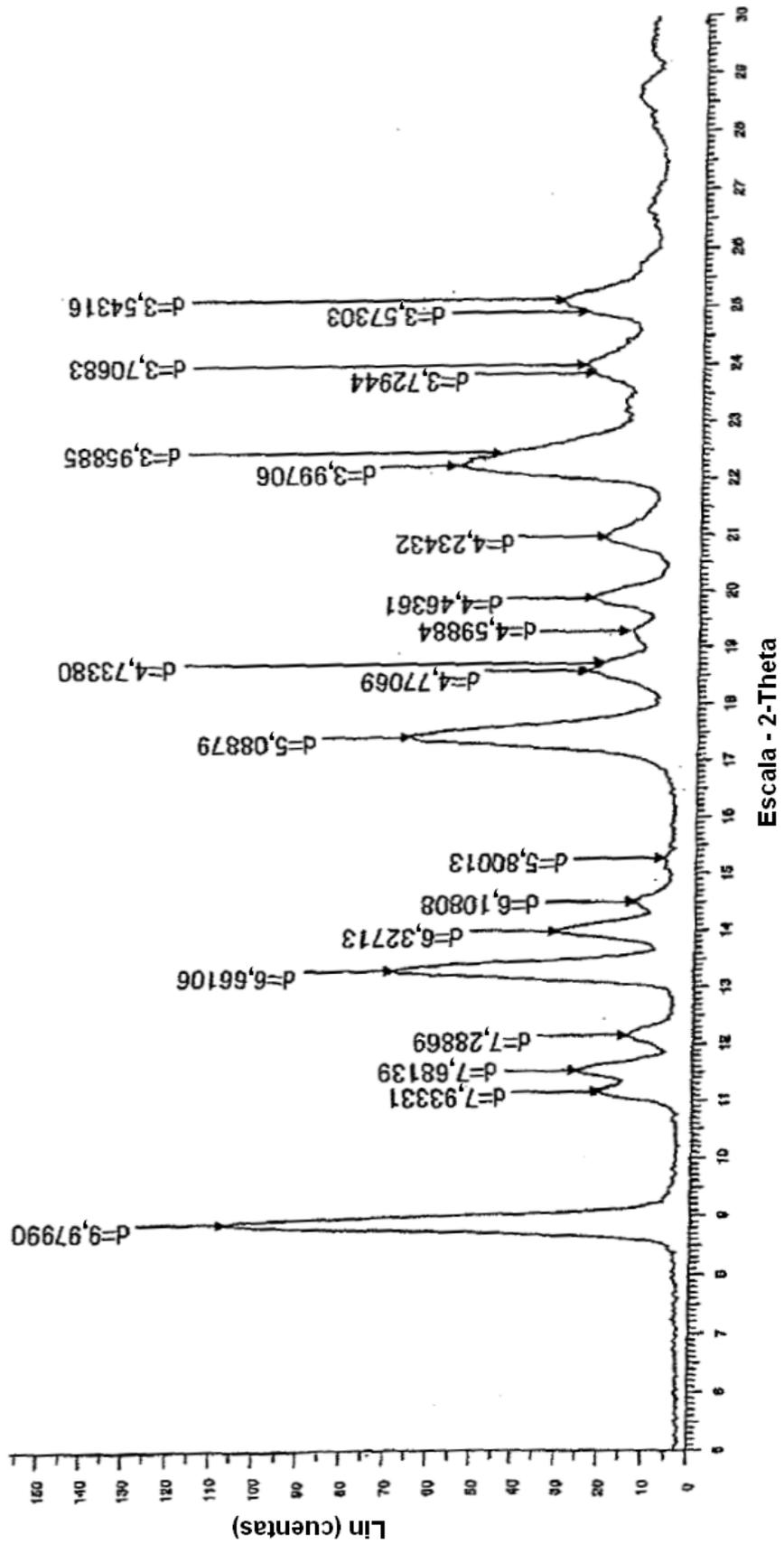


Fig.6

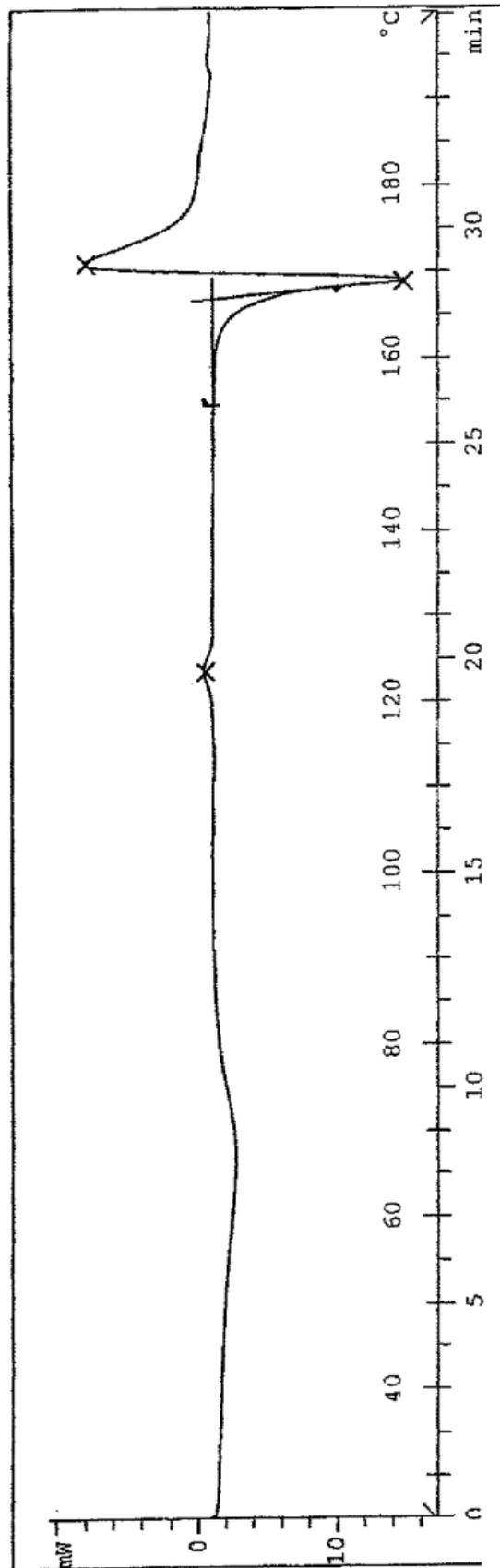


Fig.7

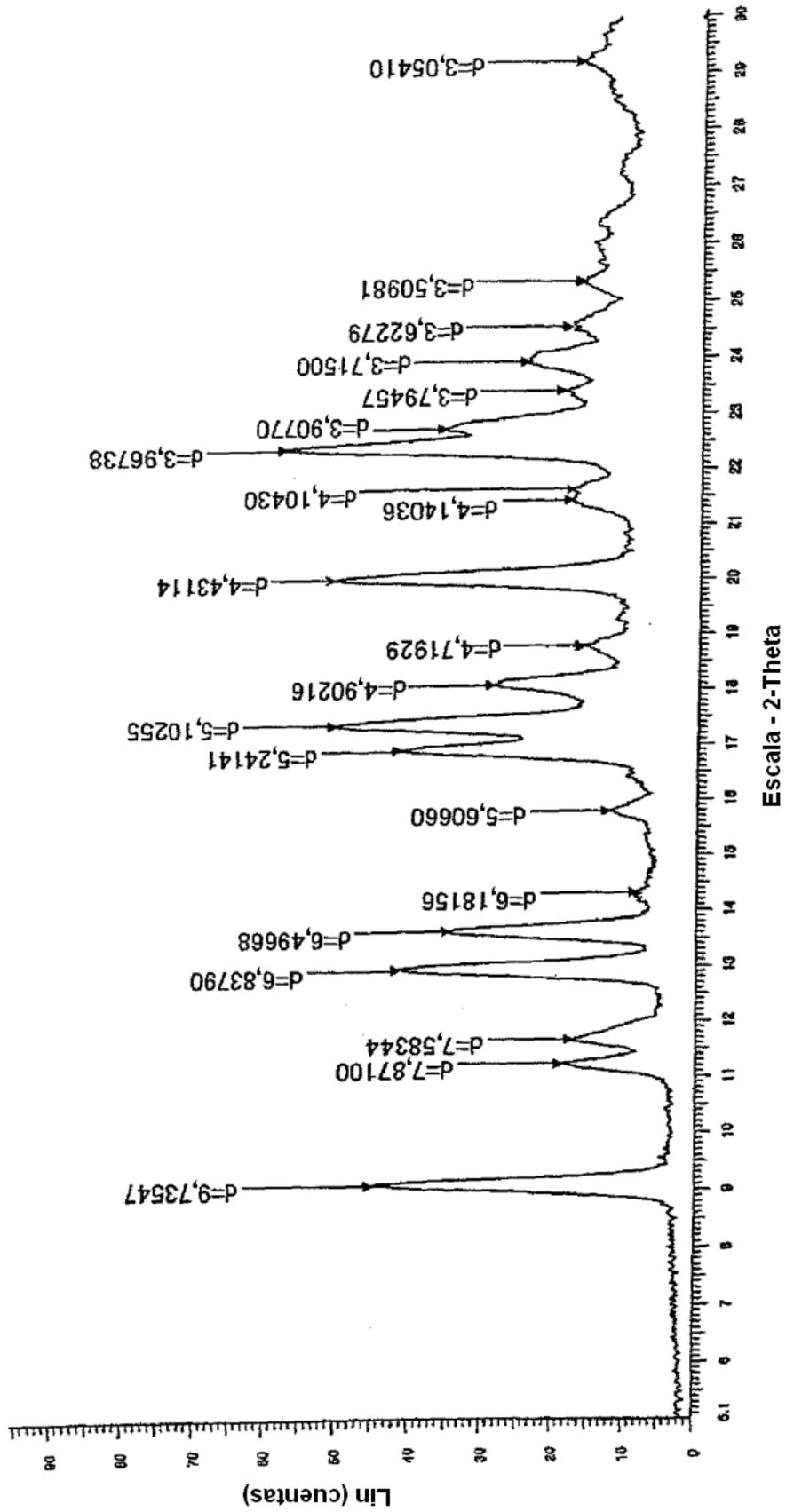


Fig.8

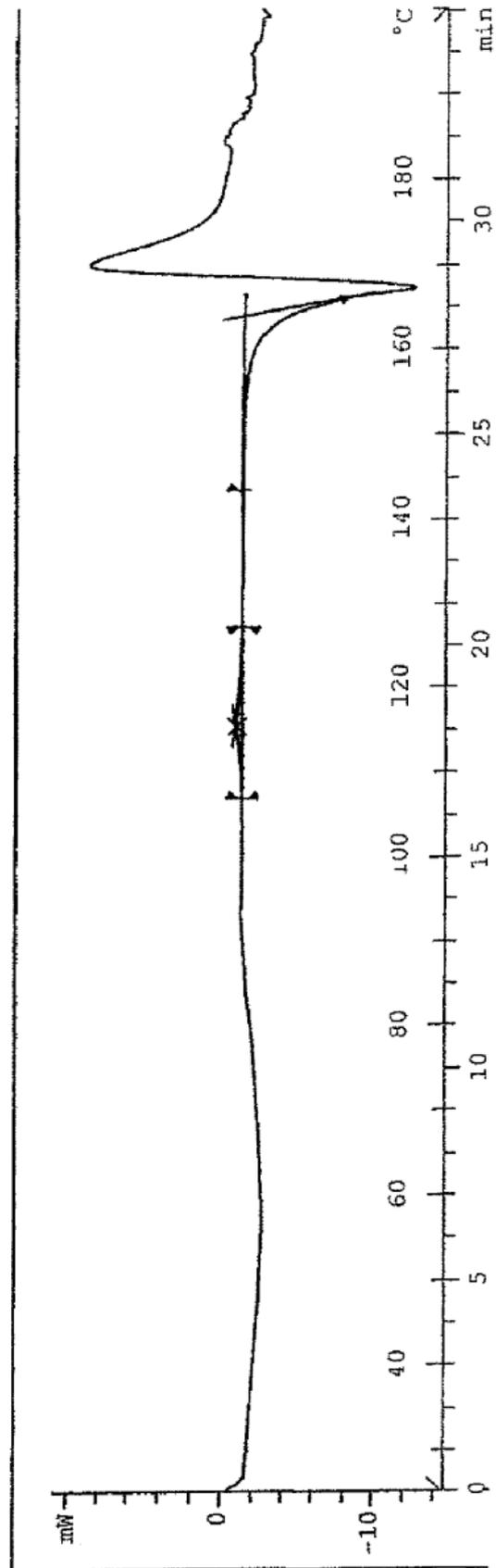


Fig.9

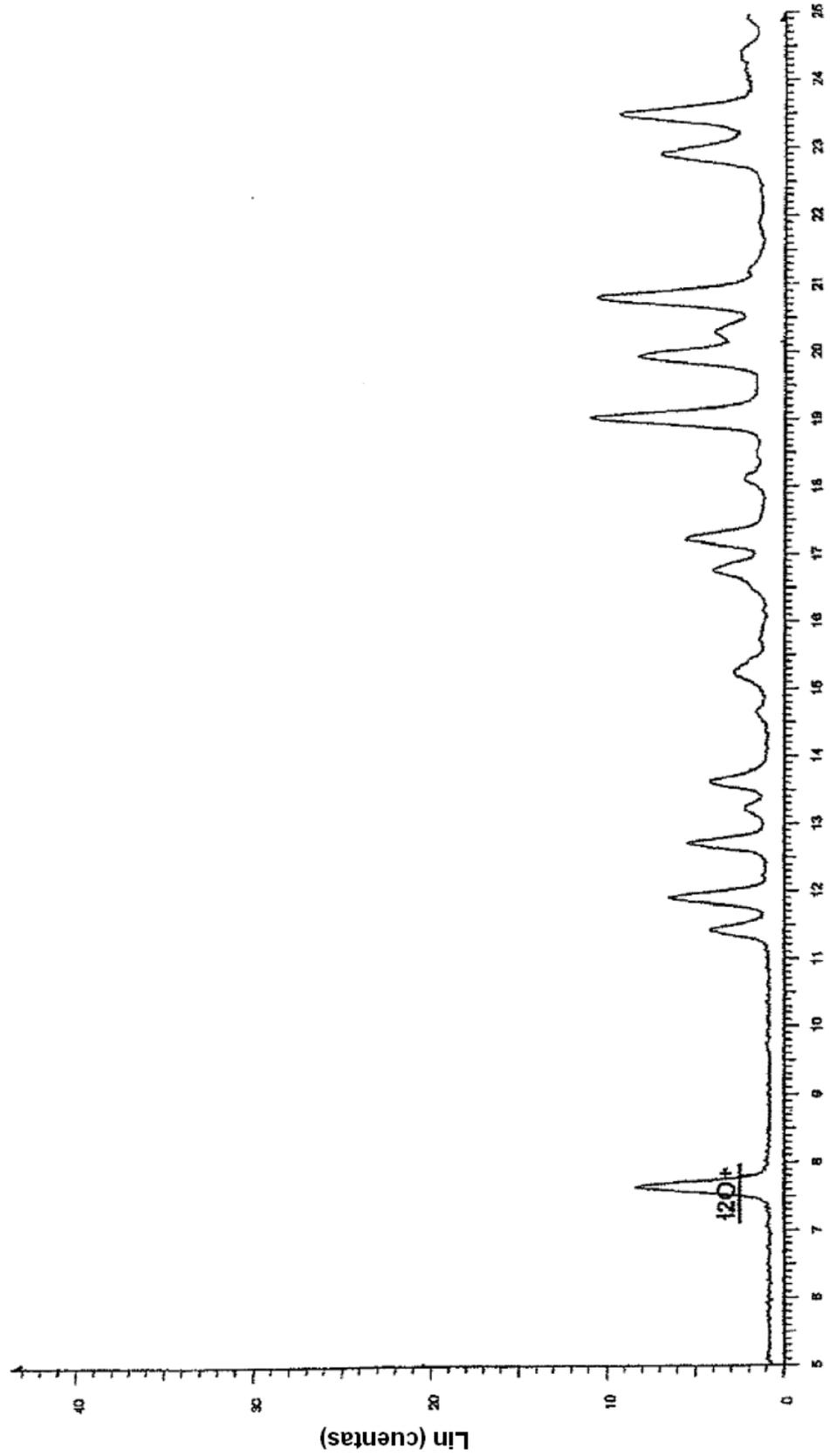


Fig.10

