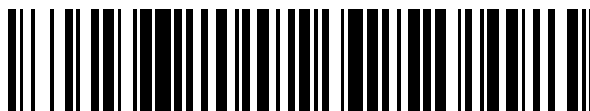


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 544**

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 13154050 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2592066**

54 Título: **Derivado de ácido aminocarboxílico y uso médico 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:  
**13.01.2015**

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 2 526 544 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de ácido aminocarboxílico y uso médico del mismo

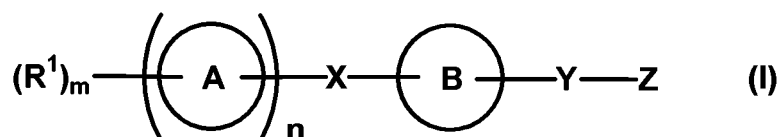
5 **Campo técnico**

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

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto como se describe en el presente documento, que puede estar representado por la fórmula (I):



15

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

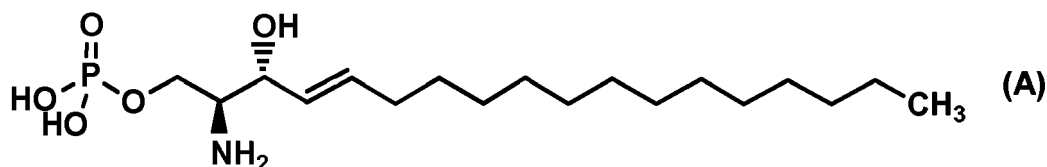
(2) un medicamento que contiene el compuesto como se describe en el presente documento, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo como principio activo.

20

**Técnica antecedente**

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

25



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

35

Como acción biológica de SI P, la inhibición de la migración de las células de músculo liso o células cancerosas, la agregación plaquetaria, la inducción de quimiotaxis celular, la inhibición de la quimiotaxis celular y similares se conocen en experimentos *in vitro*, y los resultados de los experimentos *in vitro*, se sabe que SI P muestra efectos de control de la presión arterial, de estimulación de la angiogénesis, de reducción del flujo sanguíneo renal, de inhibición de la fibrosis pulmonar, de estimulación de la vuelta de los linfocitos a los órganos linfáticos, y similares. Se considera que dichos diversos efectos fisiológicos están mediados por los receptores de SIP existentes en la membrana celular. Sin embargo, apenas se ha aclarado, a excepción de algunos casos cuyos subtipos de receptores de S1P median en estos efectos en la práctica.

45

Recientemente, a partir del estudio para ratones defectivos en EDG-1, está muy indicado que la S1P induce la angiogénesis mediante EDG-1 (J. Clin. Invest. 106, 951 (2000)). Por lo tanto, se ha sugerido que se usa un agonista de EDG-1 como agonista para el tratamiento de enfermedades causadas por anangioplastia. Por ejemplo, se usa como agente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, tal como arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger, o neuropatía diabética; vena varicosa, tal como hemorroides, fisura anal, o fistula anal; aneurisma disección de aneurisma de la aorta, septicemia, enfermedad inflamatoria tal como angitis, nefritis o neumonía, varias enfermedades edematosas implicadas en la isquemia de varios órganos y aumento de la permeabilidad sanguínea, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, angina, coagulación intravascular diseminada (CID), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de múltiples órganos, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, y similares. Asimismo, el agonista de EDG-1 también se

55

5 puede usar como agente para potenciar la cicatrización de heridas en la córnea, piel, órganos digestivos o similares, o bien, por ejemplo, como agente para la prevención y/o el tratamiento de las escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, 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 al trasplante de varios

10 Por otra parte, EDG-6 se localiza y se expresa en gran medida en las células de los sistemas linfático y hematopoyético, incluidos bazo, leucocitos, glándula linfática, timo, médula ósea, pulmones y similares, lo que sugiere la posibilidad de que EDG-6 esté estrechamente relacionado con los efectos de SI P en el curso de la inflamación o en el sistema inmunitario (Biochem. Biophys. Res. Commun., 268, 583 (2000)).

15 Por otra parte, se sabe que el polipéptido EDG-6 o su homólogo está implicado en la inmunomodulación, antiinflamación y similares de un modo parecido a EDG-1, que da lugar a la posible utilidad de dichas sustancias en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, distrofia muscular, y similares), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen, alergias alimentarias y alergias al fármaco químico (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), y similares) alergia, y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infecciones, úlcera linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer y similares), leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración linfocitaria

20 en un tejido, tal como insuficiencia de varios órganos y lesión por reperusión tras isquemia, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, y similares.

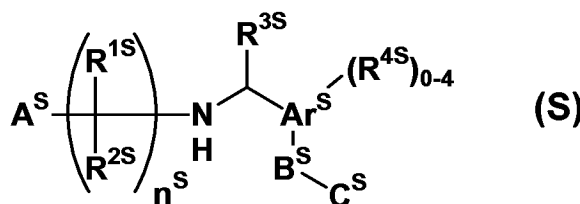
25 Mientras tanto, se ha sabido que EDG-8 se expresa principalmente en las neuronas, por tanto, EDG-8 se puede usar para tratar varias enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica).

30 De esta manera, 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, anulación del órgano transplantado, enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo, enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el trasplante de médula ósea y similares), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastenia grave, y distrofia muscular), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen, alergias alimentarias y alergias al fármaco químico (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), y similares), asma, enfermedades inflamatorias, infecciones, úlcera, linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer). leucemia, arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración linfocitaria en un tejido, tal como

35 insuficiencia de varios órganos y lesión por reperusión tras isquemia, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica). y similares.

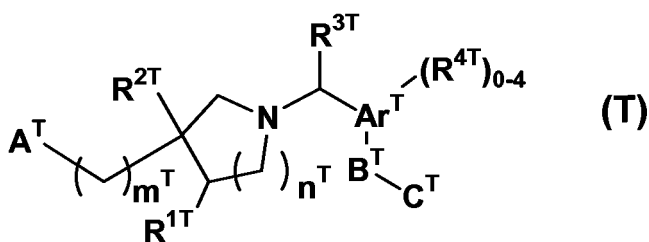
40 En los últimos años se ha indicado que el agonista de EDG-1 es útil como inmunosupresor. Sin embargo, no hay descripción de que el agonista o antagonista de EDG-6 sea útil como inmunosupresor (véase el Documento de Patente 1: WO 03/061567).

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



50 donde Ar<sup>s</sup> representa fenilo o naftilo; A<sup>s</sup> representa carboxi, o similares; n<sup>s</sup> representa 2, 3, o 4; R<sup>1s</sup> y R<sup>2s</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-6 que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno o fenilo que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; R<sup>3s</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4 que puede estar sustituido por de 1 a 3 átomos de hidroxilo o halógeno; R<sup>4s</sup> representa cada uno independientemente hidroxilo, un átomo de halógeno, carboxi, o similares; C<sup>s</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, o similares o C<sup>s</sup> es cero; y B<sup>s</sup> representa fenilo, alquilo C5-16, o similares (solo se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos); una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un hidrato del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (T):

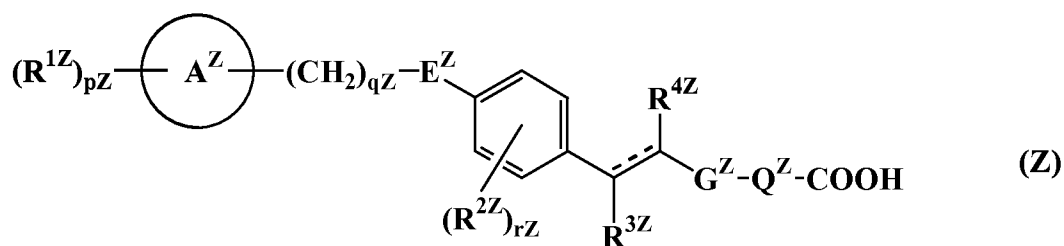
55



donde Ar<sup>T</sup> representa fenilo o naftilo; A<sup>T</sup> representa carboxi, o similares; m<sup>T</sup> representa 0 o 1; n<sup>T</sup> representa 0 o 1; R<sup>1T</sup> y R<sup>2T</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-4 o fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o similares; R<sup>3T</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 que puede estar sustituido por hidroxilo o un átomo de halógeno, o similares; R<sup>4T</sup> representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-3, o similares; C<sup>T</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, o similares o C<sup>T</sup> es cero; y B<sup>T</sup> representa fenilo, alquilo C5-16, o similares (solo se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos);

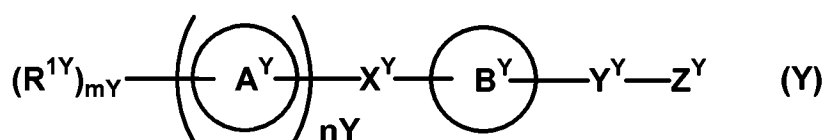
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo son útiles como agonistas de EDG-1 (véase el Documento de Patente 2: WO 03/062248 y el documento de patente 3: WO 03/062252).

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



donde R<sup>1Z</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro, o trifluorometilo; el anillo A<sup>Z</sup> 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<sup>Z</sup> representa -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- o -NR<sup>6Z</sup>-, donde R<sup>6Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R<sup>2Z</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; R<sup>3Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R<sup>4Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; o R<sup>2Z</sup> y R<sup>4Z</sup> pueden unirse para formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; G<sup>Z</sup> representa -CONR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>- o -NR<sup>7Z</sup>CH<sub>2</sub>-, donde R<sup>7Z</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8, o similares; Q<sup>Z</sup> representa alquilenilo C1-4 o similares; p<sup>Z</sup> representa 0 o un número entero de 1 a 5; q<sup>Z</sup> representa un número entero de 4 a 6, r<sup>Z</sup> representa 0 o un número entero de 1 a 4; y representa un enlace sencillo o un enlace doble, un profármaco del mismo, y una sal no tóxica del mismo se conoce como un agonista de EDG-1 (véase el Documento de Patente 4: WO 02/092068).

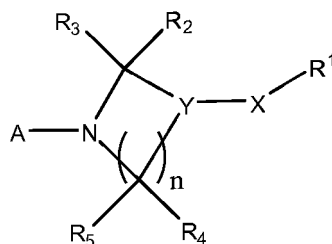
Por otra parte, se ha divulgado que un compuesto representado por la fórmula (Y):



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

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;

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



donde:

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

## Divulgación de la invención

### Problemas que ha de resolver la invención

40 Un inmunosupresor es útil para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, y/o rechazo a trasplantes. Sin embargo, un inmunosupresor y un fármaco terapéutico para enfermedades autoinmunes que se usan actualmente producen efectos secundarios graves a una frecuencia considerable. Asimismo, muchos de los inmunosupresores existentes tienen un efecto de duración insuficiente. De esta manera, se desea un fármaco nuevo que sea seguro no tenga efecto sobre una enzima metabólica y tenga una duración suficiente y menos efectos secundarios que un inmunosupresor y un fármaco terapéutico para enfermedades autoinmunes.

### Medios para resolver los problemas

50 Los inventores de la presente invención han realizado extensos estudios sobre compuestos que tienen capacidad de unión al receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P) útil como fármaco médico. Como resultado, inesperadamente, descubrieron que los compuestos de la presente invención indicaban un fuerte efecto agonista con respecto al receptor de S1P, en concreto, EDG-1 y/o EDG-6. Asimismo, también descubrieron que una parte de los compuestos de la presente invención tenían un efecto agonista con respecto a EDG-8; los compuestos de la presente invención redujeron el número de linfocitos en la sangre periférica y expresaban un efecto inmunodepresor; Y el efecto inmunodepresor de los compuestos de la presente invención continuó incluso después de 24 horas, pero no se puede

esperar en absoluto de una actividad *in vitro* de los mismos. Además, sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de la presente invención no tenían efectos secundarios y que eran seguros para múltiples especies de animales. De esta manera, se ha completado la presente invención.

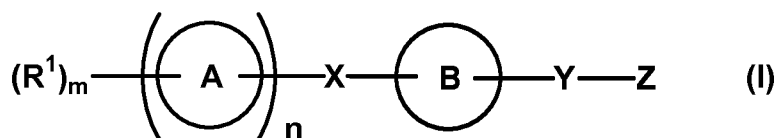
5 Esto es, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 1-((6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-[2-(4-isopropilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-((2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
15 1-((6-((2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((1-cloro-6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-([1-(4-fluorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
20 1-((6-((2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-((2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-((2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
25 Clorhidrato de ácido  
1-((6-[2-(4-isopropilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico  
Ácido 1-((6-((2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-((2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-([1-(4-fluorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
30 Ácido 1-((6-([1-(4-fluorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-((2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-((2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
35 Ácido 1-((6-([1-(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-([1-(4-clorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-((6-([1-(4-clorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Clorhidrato de ácido  
40 1-((6-[3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico  
Clorhidrato de ácido  
1-((6-([1-(4-clorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Clorhidrato de ácido  
45 1-((6-((2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
Clorhidrato de ácido 1-((6-([4-(4-fluorofenil)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,  
1-((6-((2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil)azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-((2E)-2-(4-fluorobencil)butil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil)azetidincarboxilato de metilo,  
1-((6-((2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil)azetidincarboxilato de metilo,  
50 1-((6-((2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil)azetidincarboxilato de metilo,  
1-([1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
1-([1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalenil]metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
1-([1-cloro-6-((2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
55 1-((6-[2-(4-fluorofenoxi)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
1-((6-[2-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
1-((6-([4-isobutil-1,3-oxazol-2-il]metoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
1-((6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
60 1-((6-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
1-((6-[3-((terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(4-fluorobencil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
Ácido  
1-((6-((2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico  
65 co,  
Ácido 1-((6-((2S)-2-(4-fluorobencil)butil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidina-3-carboxílico,

- Ácido  
1-[(6-[(2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil]oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,
- 5 Ácido  
1-[(6-cloro-6-[(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 10 Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2E)-2-(4-fluorofenoxi)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2E)-2-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(4-isobutil-1,3-oxazol-2-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,
- 15 Ácido 1-[(6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2E)-3-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(6-[2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico,  
Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 20 Ácido  
1-[(6-[(2-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-hidroxi-5-(2-metoxi-4-propilbencil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido  
1-[(6-[(5-hidroxi-2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 25 Ácido  
1-[(6-[(3-hidroxi-2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-(2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[3-(4-fluorofenil)-2-metoxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[2-(4-fluorobencil)-3-metoxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 30 Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[3-(4-clorofenil)-3-metoxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido  
1-[(6-cloro-6-[3-(4,4-difluorociclohexil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 35 1-[(6-[(6-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato sódico,  
Ácido 1-[(6-[(2-isobutil-6-metoxi-4-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(5-cloro-6-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 40 Ácido  
1-[(6-[(6-isobutil-4-(trifluorometil)-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(4-cloro-6-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(4-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(1-etil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 45 Ácido 1-[(6-[3-clorofenil]propoxi]-1-etil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-hidroxi-7-(2-metoxi-4-propilbencil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(4-ciclohexil-2-metoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(4-(ciclobutiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 50 Ácido 1-[(6-[(4-(ciclopentiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2-ciano-4-isopropoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 55 Ácido 1-[(6-[(4-isobutil-2-(metilsulfonil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido  
1-[(6-[(4-isopropoxi-2-(metilsulfonil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 60 Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,  
Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,
- 65 Ácido 1-[(7-metoxi-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico, y ácido 1-[(6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico, que pueden estar

representados por la fórmula (I)



5 donde el anillo A y representa un grupo cíclico,  
 un anillo B representa un grupo cíclico que puede además tener uno o más sustituyentes,  
 X representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos y un  
 átomo de ellos puede unirse junto con un sustituyente del anillo B para formar un anillo que puede tener uno  
 10 o más sustituyentes,  
 Y representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos y un  
 átomo de ellos puede unirse junto con un sustituyente del anillo B para formar un anillo que puede tener uno  
 o más sustituyentes,  
 Z representa un grupo ácido que puede estar protegido, y  
 n representa 0 o 1, con la condición de que cuando n es 0, m representa 1 y R<sup>1</sup> representa un átomo de  
 15 hidrógeno o un sustituyente, y cuando n es 1, m representa 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1</sup> representa  
 un sustituyente, cuando m es 2 o más, una pluralidad de R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes,  
 una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo;

20 [2] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el punto [1] anterior, una sal del  
 mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo;

[3] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [2] anterior, para su uso como agonista de EDG-1;

25 [4] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [2] anterior, para su uso en la prevención y/o tratamiento  
 del rechazo de un trasplante de riñón, hígado corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula  
 ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedades del colágeno: lupus sistémico eritematoso, 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;

[5] la composición farmacéutica de acuerdo con el punto [2] anterior, para su uso como agente inmunosupresor y/o  
 un agente causante de linfopenia;

30 [6] el compuesto descrito en el punto [1] anterior, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del  
 mismo, o un profármaco del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento del rechazo de un trasplante de  
 riñón, hígado corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de los islotes  
 pancreáticos, enfermedades del colágeno: lupus sistémico eritematoso, 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;

35 [7] el compuesto descrito en el punto [1] anterior, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, un solvato del  
 mismo, o un profármaco del mismo para la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente causante de  
 linfopenia;

40 En la presente memoria descriptiva, SI P significa esfingosina-1-fosfato (2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadec-4-  
 enil-1-fosfato). EDG significa gen de diferenciación endotelial que es un término genérico que incluye de EDG-1 a  
 EDG-8. Entre los EDG, EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, y EDG-8 (también denominado SIP<sub>1</sub>, SI P<sub>3</sub>, SI P<sub>2</sub>, SI P<sub>4</sub>, y SI  
 P<sub>5</sub>, respectivamente) se consideran receptores de SI P.

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

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

50 En la presente memoria descriptiva, ejemplos de la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 incluyen rechazo  
 de trasplantes, anulación del órgano transplantado, enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo,  
 enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el trasplante de médula ósea y similares),  
 enfermedades autoinmunes (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,  
 55 miastenia grave, y distrofia muscular), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen,  
 alergias alimentarias y alergias a fármacos químicos (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), asma,  
 enfermedades inflamatorias, infecciones, úlcera, linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer). leucemia,  
 arteriosclerosis, enfermedades que implican infiltración linfocitaria en un tejido, shock con incompatibilidad sanguínea  
 durante la transfusión de sangre, insuficiencia cardiaca aguda, angina, apoplejía cerebral, traumatismo, enfermedad  
 60 genética, enfermedad arterial periférica, tal como arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad



de Buerger, neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, trastorno edematoso, vena varicosa, tal como hemorroides, fisura anal o fístula anal, disección de aneurisma de la aorta, CID, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de múltiples órganos, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, osteoporosis, fibrosis (por ejemplo, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática), neumonía intersticial, hepatitis crónica, cirrosis, insuficiencia renal crónica, y esclerosis glomerulosa renal. Además, el EDG-1 también se relaciona con un activador preoperatorio, postoperatorio y/o pronóstico para los vasos sanguíneos que acompañan al trasplante de varios órganos, tejidos y/o células, por ejemplo, un activador de la adhesión de órganos trasplantados, tejidos y/o células en el trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante dérmico, trasplante hepático y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de enfermedad relacionada con el EDG-8 incluyen enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen todas las enfermedades que implican desnaturalización del nervio y no están limitadas por las causas de las enfermedades. Las enfermedades neurodegenerativas de la presente invención incluyen también un trastorno nervioso. Ejemplos preferidos de las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedades neurológicas centrales como la enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis lateral amiotrófica familiar, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa, atrofia dentatorubral - palidoluisiana, atrofia olivopontocerebelar, degeneración corticobasal, demencia familiar, demencia frontotemporal, demencia senil, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, degeneración estratonigral, corea-atetosis, distonía, síndrome de Meige, atrofia corticocerebelar tardía, paraplejía espástica familiar, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Pick, disfunción neurológica secundaria a embolia cerebral (por ejemplo, hemorragia cerebral tal como hemorragia intracerebral por hipertensión, infarto cerebral tal como trombosis cerebral y embolia cerebral, ataque isquémico transitorio y hemorragia subaracnoidea), disfunción neurológica secundaria a traumatismo cerebroespinal, enfermedad desmielinizante (por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, cerebelitis aguda y mielitis transversal), tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma), enfermedad cerebral y de la médula espinal secundaria a infección (por ejemplo, meningitis, absceso cerebral, CJD, y demencia por SIDA), y trastorno mental (por ejemplo, síndrome del trastorno de integración, síndrome bipolar, enfermedad nerviosa, trastorno psicossomático, y epilepsia). Como enfermedades neurodegenerativas son preferibles, 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. Esto es, los trastornos generalmente incluyen trastornos reconocidos como síntomas en enfermedades. Ejemplos del trastorno en la enfermedad de Parkinson o el síndrome parkinsoniano incluyen temblores, rigidez muscular, movimientos lentos, alteración de los reflejos de posición, trastorno autónomo, fenómenos de prisa, trastorno de la marcha y manifestaciones neurológicas. La enfermedad de Alzheimer incluyen demencia, esclerosis lateral amiotrófica y 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 un rechazo agudo que se produce en los primeros 3 meses, rechazo crónico que se produce después, y enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo, enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el 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 injerto de piel de espesor completo, un injerto epidérmico, un injerto dérmico y un injerto de Davis; córnea, vasos; médula; hueso; un 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 los islotes pancreáticos, siendo parte de los mismos las células de los islotes de Langerhans, hepatocitos, células neuronales y células epiteliales intestinales). Como órganos preferibles se pueden citar riñón, hígado, corazón, y pulmones. Como tejidos preferibles se pueden citar piel, córnea, vasos; médula; y huesos. Como células preferibles se pueden citar células de médula ósea, neuronas, y células de los islotes pancreáticos.

En la presente memoria descriptiva, "mediado por linfocitos T" significa que un linfocito T participa en uno cualquiera de los procesos de formación, exacerbación y continuación de 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 del tejido conjuntivo mixto, mixedema primario, enfermedad de Addison, anemia hipoplásica, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, trombopenia autoinmune, diabetes autoinmune (por ejemplo, diabetes de tipo 1), uveítis, enfermedad anti-receptor, miastenia grave, distrofirototoxicosis muscular, tiroiditis, enfermedad de Hashimoto y similares.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad alérgica incluye dermatitis atópica, rinitis, conjuntivitis, enfermedad del polen, alergias alimentarias, alergias a fármacos químicos (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), y similares. Como enfermedad alérgica preferible se pueden citar dermatitis atópica, enfermedad del polen, y alergias a

alimentos.

5 En la presente memoria descriptiva, el inmunosupresor significa un fármaco que se usa principalmente para prevenir y/o tratar el rechazo en trasplantes. Como tal fármaco se puede usar, por ejemplo, un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de linfocitos T (es decir, un supresor de la función de los linfocitos T), un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un anticuerpo usados en la supresión inmunológica, otros remedios del rechazo, y similares. Dichos fármacos se usan clínicamente para enfermedades autoinmunes.

10 En la presente memoria descriptiva, el agente causante de linfopenia significa un fármaco que tiene efectos de reducción de linfocitos en sangre periférica, de reducción de linfocitos circulantes, de reducción de la cantidad de linfocitos permeados, de estimulación de la vuelta de los linfocitos a un tejido linfático secundario, de supresión de la recirculación de los linfocitos desde los ganglios linfáticos a la sangre, y similares.

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

20 En la presente memoria descriptiva, el efecto de estimulación de la vuelta de los linfocitos a un tejido linfático secundario significa la estimulación de la migración de los linfocitos a un tejido linfático secundario, la potenciación de la separación de los linfocitos en un tejido linfático secundario, la prolongación de la sustentación de los linfocitos en un tejido linfático secundario, y similares. Debido a estos efectos, los linfocitos pueden reducirse en un sitio que sufre inflamación o rechazo, o similares. Por otra parte, se puede esperar un efecto de protección de los linfocitos en la sangre periférica durante la terapia del cáncer. El efecto de protección de linfocitos en la sangre periférica durante la  
 25 terapia del cáncer significa un efecto de vuelta preliminar de los linfocitos en la sangre periférica a un tejido linfático secundario antes de una terapia para el cáncer (en particular, quimioterapia, radioterapia etc.) para proteger de este modo a los linfocitos. Este efecto incluye la protección de los linfocitos en la etapa pre-trasplante de la administración de una gran cantidad de un agente antitumoral. Se sabe que el tratamiento del cáncer mediante quimioterapia o similar con el uso de un anticanceroso se acompaña de efectos secundarios graves como la hipofunción de las células hematopoyéticas, de modo que hace que un paciente sea susceptible a infección. Dichos efectos secundarios se  
 30 pueden reducir mediante la función descrita anteriormente.

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, un "anillo carbocíclico" hace referencia a un "anillo carbocíclico C3-C15", por  
 45 ejemplo. Un "anillo carbocíclico C3-C15" incluye un anillo monocíclico C3-C15 o un anillo arilo carbocíclico policíclico, un anillo carbocíclico saturado en una parte o en todo, un anillo carbocíclico policíclico unido a un enlace espiro y un anillo carbocíclico policíclico sometido a reticulación. Ejemplos de los mismos incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadieno, 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, asindaceno, 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.  
 50

En la presente memoria descriptiva, un "anillo monocíclico C5-12 o anillo carbocíclico bicíclico" se refiere a un anillo monocíclico C5-12 o anillo arilo carbocíclico bicíclico o uno obtenido saturando parcial o completamente el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen anillos ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno, y perhidroheptaleno.  
 60

65 >

En la presente memoria descriptiva, un "anillo monocíclico C3-7" se refiere a un anillo arilo carbocíclico monocíclico C3-7 o uno obtenido saturando parcial o completamente el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, y benceno. En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "anillo carbocíclico saturado monocíclico C3-7" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y cicloheptano.

En la presente memoria descriptiva, un "anillo heterocíclico" hace referencia a un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre". Un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros" hace referencia a un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre" incluye un anillo monocíclico de 3 a 15 miembros o un anillo arilo heterocíclico que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y uno obtenido saturando parcial o completamente el anillo, un anillo heterocíclico policíclico unido a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sometido a reticulación. Ejemplos de los mismos incluyen anillos 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, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatina, tiantreno, fanantridina, fanantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, Imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxazolidina), 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, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, 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, benzoxaitina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrobenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrobenzotiofeno, perhidrobenzofurano, perhidrobenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromeno, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxazaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxazaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxazaespiro[5.5]undecano, dioxazaespiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, oxazaespiro[2.5]octano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, y azabicyclo[2.1.1]hexano.

En la presente memoria descriptiva, un "anillo heterocíclico monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y uno obtenido saturando parcial o completamente el anillo" hace referencia a un "anillo arilo heterocíclico policíclico o monocíclico de 5 a 12 miembros que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre, y uno obtenido saturando parcial o completamente el anillo, un anillo heterocíclico policíclico unido a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sometido a reticulación. Ejemplos de los mismos incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina; azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina; isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno,

benzoxepina, dihidrobenzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiequina, tetrahidrotiequina, perhidrotiequina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidronaftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, benzodioxepan, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaspiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, tiaespiro[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, 2-azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, oxazaespiro[2.5]octano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, y azabicyclo[2.1.1]hexano.

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

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" para "unirse con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre" representa lo mismo que 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".

En la presente memoria descriptiva, un "grupo cíclico" de un "grupo cíclico que puede además tener uno o más sustituyentes", un "grupo cíclico que puede estar sustituido" y "sustituido por un grupo cíclico" representa lo mismo que el "grupo cíclico" mencionado anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" en el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" no es particularmente limitado, siempre y cuando sea un sustituyente. Ejemplos del sustituyente incluyen (1) alquilo C1-20 puede estar sustituido, (2) alquenilo C2-20 que puede estar sustituido, (3) alquinilo C2-20 que puede estar sustituido, (4) alquilideno C1-20 que puede estar sustituido, (5) un grupo cíclico que puede estar sustituido. (6) oxo, (7) hidroxilo, (8) alquiloxi C1-20 que puede estar sustituido, (9) alqueniloxi C2-20 que puede estar sustituido, (10) alquiniloxi C2-20 que puede estar sustituido, (11) hidroxilo que está protegido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, (12) aciloxi C1-20 que puede estar sustituido, (13) tioxo, (14) mercapto, (15) alquiltilio C1-20 que puede estar sustituido, (16) alqueniltilio C2-20 que puede estar sustituido, (17) alquiniltilio C2-20 que puede estar sustituido, (18) mercapto sustituido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, (19) alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, (20) alquenilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, (21) alquinilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, (22) sulfonilo sustituido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, (23) alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, (24) alquenilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, (25) alquinilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, (26) sulfonilo

sustituido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, (27) sulfino que puede estar sustituido, (28) sulfo que puede estar sustituido, (29) sulfamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden unirse con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido por alquilo C1-8, hidroxilo, o amino)), (30) carbonilo que puede estar sustituido, (31) carboci que puede estar sustituido, (32) acilo C1-20 que puede estar sustituido, (33) carbamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden unirse con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido por alquilo C1-8, hidroxilo, o amino)), (34) ciano, (35) amidino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden unirse con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido por alquilo C1-8, hidroxilo, o amino)), (36) nitro, (37) nitroso, (38) imino que puede estar sustituido, (39) amino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden unirse con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este anillo heterocíclico puede estar sustituido por alquilo C1-8, hidroxilo, o amino)), (40) trifluorometilo, (41) trifluorometoxi, y (42) es un átomo de halógeno. y similares.

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" en el "alquilo C1-20 que puede estar sustituido" mencionado anteriormente o similar es, por ejemplo, (1) alquilo C1-20, (2) alquenilo C2-20, (3) alquinilo C2-20, (4) alquilideno C1-20, (5) un grupo cíclico, (6) un alquilo C1-20 sustituido por un grupo cíclico, (7) oxo, (8) hidroxilo, (9) alquiloxi C1-20, (10) alqueniloxi C2-20, (11) alquiniloxi C2-20, (12) hidroxilo protegido por un grupo cíclico, (13) aciltio C1-20, (14) tioxo, (15) mercapto, (16) alquiltio C1-20, (17) alqueniltio C2-20, (18) alquiniltio C2-20, (19) mercapto sustituido por un grupo cíclico, (20) alquilsulfinilo C1-20, (21) alquenilsulfinilo C2-20, (22) alquinilsulfinilo C2-20, (23) sulfinilo sustituido por un grupo cíclico, (24) alquilsulfonilo C1-20, (25) alquenilsulfonilo C2-20, (26) alquinilsulfonilo C2-20, (27) sulfonilo sustituido por un grupo cíclico, (28) alquilsulfonilo C1-20 sustituido por un grupo cíclico, (29) sulfino, (30) sulfo, (31) sulfamoilo, (32) carboxi, (33) acilo C1-20, (34) acilo C1-20 sustituido por un grupo cíclico, (35) carbonilo sustituido por 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 o similar. Pueden existir en cualquier posición sustituible, puede existir cualquier número sustituible de sustituyentes.

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, e isómeros de los mismos.

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

En la presente memoria descriptiva, el "alquenilo C2-20" incluye etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, icosenilo, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquinilo C2-20" incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, undecinilo, dodecinilo, tridecinilo, tetradecinilo, pentadecinilo, hexadecinilo, heptadecinilo, octadecinilo, nonadecinilo, icosinilo, e isómeros de los mismos.

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 e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquiloxi C1-20" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi, dodeciloxi, trideciloxi, tetradeciloxi, pentadeciloxi, hexadeciloxi, heptadeciloxi, octadeciloxi, nonadeciloxi, icosiloxi e isómeros de los mismos.

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

En la presente memoria descriptiva, el "alqueniloxi C2-20" incluye etiniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, noneniloxi, deceniloxi, undeceniloxi, dodeceniloxi, trideceniloxi, tetradeceniloxi, pentadeceniloxi, hexadeceniloxi, heptadeceniloxi, octadeceniloxi, nonadeceniloxi, icoseniloxi e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquiniloxi C2-20" incluye etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi, deciniloxi, undeciniloxi, dodeciniloxi, trideciniloxi, tetradeciniloxi, pentadeciniloxi, hexadeciniloxi, heptadeciniloxi, octadeciniloxi, nonadeciniloxi, icosiniloxi, e isómeros de los mismos.

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 e isómeros de los mismos.

5 En la presente memoria descriptiva, el "alqueniltio C2-20" incluye eteniltio, propeniltio, buteniltio, penteniltio, hexeniltio, hepteniltio, octeniltio, noneniltio, deceniltio, undeceniltio, dodeceniltio, trideceniltio, tetradeceniltio, pentadeceniltio, hexadeceniltio, heptadeceniltio, octadeceniltio, nonadeceniltio, icoseniltio e isómeros de los mismos.

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

15 En la presente memoria descriptiva, el "alquilsulfínulo C1-20" incluye metilsulfínulo, etinilsulfínulo, propilsulfínulo, butilsulfínulo, pentilsulfínulo, hexilsulfínulo, heptilsulfínulo, octilsulfínulo, nonilsulfínulo, decilsulfínulo, undecilsulfínulo, dodecilsulfínulo, tridecilsulfínulo, tetradecilsulfínulo, pentadecilsulfínulo, hexadecilsulfínulo, heptadecilsulfínulo, octadecilsulfínulo, nonadecilsulfínulo, icosilsulfínulo e isómeros de los mismos.

20 En la presente memoria descriptiva, el "alquenilsulfínulo C2-20" incluye etenilsulfínulo, propenilsulfínulo, butenilsulfínulo, pentenilsulfínulo, hexenilsulfínulo, heptenilsulfínulo, octenilsulfínulo, nonenilsulfínulo, decenilsulfínulo, undecenilsulfínulo, dodecenilsulfínulo, tridecenilsulfínulo, tetradecenilsulfínulo, pentadecenilsulfínulo, hexadecenilsulfínulo, heptadecenilsulfínulo, octadecenilsulfínulo, nonadecenilsulfínulo, icosenilsulfínulo, e isómeros de los mismos.

25 En la presente memoria descriptiva, el "alquinilsulfínulo C2-20" incluye etinilsulfínulo, propinilsulfínulo, butinilsulfínulo, pentenilsulfínulo, hexinilsulfínulo, heptenilsulfínulo, octinilsulfínulo, noninilsulfínulo, decinilsulfínulo, undecinilsulfínulo, dodecinilsulfínulo, tridecinilsulfínulo, tetradecinilsulfínulo, pentadecenilsulfínulo, hexadecenilsulfínulo, heptadecenilsulfínulo, octadecenilsulfínulo, nonadecenilsulfínulo, icosinilsulfínulo e isómeros de los mismos.

30 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 e isómeros de los mismos.

35 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 e isómeros de los mismos.

40 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 e isómeros de los mismos.

45 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 e isómeros de los mismos.

50 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 e isómeros de los mismos.

55 En la presente memoria descriptiva, el "mono (alquilC1-8)amino" incluye metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "di (alquilC1-8)amino" incluye dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metiletilamino, metilpropilamino, etilpropilamino, e isómeros de los mismos.

60 En la presente memoria descriptiva, un "grupo protector" de un "grupo ácido que puede estar protegido", un "grupo carboxilo que puede estar protegido" un "grupo hidroxilo que puede estar protegido", un "grupo hidroxámico que puede estar protegido", un "grupo de ácido sulfónico que puede estar protegido", un "grupo de 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 lo mismo que el "sustituyente de los mencionados anteriormente" que puede estar sustituido (por sustituyente)".

65

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

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

5 En la presente memoria descriptiva, el "espaciador que tiene un cadena principal que tiene de 1 a 10 átomos" significa espacios en los que de 1 a 10 átomos están unidos de forma continua en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" deberá contarse de forma tal que el número de átomos en su cadena principal sean el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2 y el número de átomos de 10 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 10 átomo" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal que está compuesta por de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-10 que puede estar sustituido, un alquilenilo C2-10 que puede estar sustituido, alquinileno C2-10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, - (anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, - (anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

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

20 En la presente memoria descriptiva, el "alquileo C2-C4" incluye etileno, trimetileno, tetrametileno, e isómeros de los mismos.

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

25 En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-C10" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno e isómeros de los mismos.

30 En la presente memoria descriptiva, el "espaciador que tiene un cadena principal que tiene de 1 a 9 átomos" significa espacios en los que de 1 a 9 átomos están unidos de forma continua en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" deberá contarse de forma tal que el número de átomos en su cadena principal sean el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2 y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 9 átomo" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal que está compuesta por de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-9 que puede estar sustituido, un alquilenilo C2-9 que puede estar sustituido, un alquinileno C2-9 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, - (anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, - (anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

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

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

45 En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-C9" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, e isómeros de los mismos.

50 En la presente memoria descriptiva, el "espaciador que tiene un cadena principal que tiene de 1 a 8 átomos" significa espacios en los que de 1 a 8 átomos están unidos de forma continua en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" deberá contarse de forma tal que el número de átomos en su cadena principal sean el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2 y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 8 átomo" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal que está compuesta por de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileo C1-9 que puede estar sustituido, un alquilenilo C2-9 que puede estar sustituido, un alquinileno C2-9 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, - (anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, - (anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, 1,2,4-oxadiazol que puede estar sustituido, y similares.

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

En la presente memoria descriptiva, el "alquilenilo C2-C8" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, e isómeros de los mismos.

65

En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-C8" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "espaciador que tiene un cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos" significa espacios en los que de 1 a 7 átomos están unidos de forma continua en su cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" deberá contarse de forma tal que el número de átomos en su cadena principal sean el mínimo. Por ejemplo, el número de átomos de 1,2-ciclopentileno se cuenta como 2 y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno se cuenta como 3. El "espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomo" incluye un grupo divalente que tiene de 1 a 7 átomos en su cadena principal que está compuesta por de 1 a 4 combinaciones seleccionadas del grupo que consiste en alquileno C1-7 que puede estar sustituido, un alquenileno C2-7 que puede estar sustituido, un alquinileno C2-7 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno (-NH-) que puede estar sustituido, -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, - (anillo carbocíclico que puede estar sustituido)-, - (anillo heterocíclico que puede estar sustituido)-, 1,2,4-oxadiazol que puede estar sustituido, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el "alquileno C1-C7" incluye metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquenileno C2-C7" incluye etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el "alquinileno C2-C7" incluye etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos de un grupo ácido incluyen los grupos siguientes que pueden estar protegidos:

(1) un grupo carboxilo, (2) un grupo hidroxilo que produce un ácido (por ejemplo, un grupo hidroxilo fenólico), (3) un grupo de ácido hidroxámico, (4) un grupo de ácido sulfónico, (5) un grupo de ácido borónico, (6) un grupo carbamoilo, (7) un grupo sulfamoilo, (8) un grupo -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, (9) un grupo -P(=O)(OR<sub>2</sub>) (OR<sup>3</sup>) (en el grupo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan los mismos que los descritos con anterioridad), y (10) un grupo tetrazolilo.

En la presente memoria descriptiva, un "anillo que puede tener uno o más sustituyentes" representados por un átomo espaciador representado por X con el sustituyente de un anillo B es un "anillo que puede tener uno o más sustituyentes" formados por un átomo espaciador representado por X junto con un sustituyente de un anillo B. El "anillo que puede ser uno o más sustituyentes" representa el mismo que el "grupo cíclico mencionado anteriormente que puede tener además sustituyentes".

En la presente memoria descriptiva, un "anillo que puede tener uno o más sustituyentes" representados por un átomo espaciador representado por Y junto con el sustituyente de un anillo B es un "anillo que puede tener uno o más sustituyentes" formados por un átomo espaciador representado por Y junto con un sustituyente de un anillo B. Un ejemplo del "anillo que puede ser uno o más sustituyentes" incluye un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener sustituyentes". Un ejemplo del "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" del anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" incluye un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que además puede incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre". Un "anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que puede además incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre" incluye un anillo monocíclico de 3 a 15 miembros o un anillo arilo heterocíclico policíclico que incluye un átomos de nitrógeno y que además puede incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y puede estar parcial o completamente saturado, un anillo heterocíclico policíclico unido a un enlace espiro, y un anillo heterocíclico policíclico sometido a reticulación. Ejemplos de los mismos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, azequina, diazepina, indol, isoindol. indolizina, indazol. quinolina; isoquinolina, quinolizina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, purina, benzoxazol, benzotiazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol. benzotriazol, pirrolopiridina, bencimidazol, benzazepina, benzodiazepina, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenantridina, fenantrolina, perimidina, pirazoloisoquinolina, pirazolonaftiridina, pirimidoindol, indolizinoindol, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidroindazol.



perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidronaftalazina, tetrahydroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahydro-naftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahydroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahydropirrolopiridina, dihidrocinolina, tetrahydrocinolina, perhidrocinolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzazepina, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahydrobenzoxazepina, perhidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahydrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahydroacridina, perhidroacridina, tetrahydroacridina, dihidro- $\beta$ -carbolina, tetrahydro- $\beta$ -carbolina, dihidrodihidroazepinoindol, hexahidroazepinoindol, tetrahydropirazoloisoquinolina, tetrahydropirazolonaftiridina, dihidroazepinoindazol, hexahidroazepinoindazol, dihidropirazolopiridoazepina, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahydropirimidoindol, dihidrotiazinoindol, tetrahydrotiazinoindol, dihidrooxazinoindol, tetrahydrooxazinoindol, hexahidroindilizinoindol, dihidroindolobenzodiazepina, octahidroindololoquinolizina, hexahidroimidazopiridoindol, hexahidropirrolotiazepinoindol, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[2.5]octano, azaespiro[4.5]decano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, 3-azabicyclo[2.1.1]hexano.

En la presente memoria descriptiva, un "anillo heterocíclico policíclico de 9 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que puede además incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre" incluye un anillo heterocíclico policíclico de 9 a 15 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y que además puede incluir de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre y puede estar parcial o completamente saturado". Ejemplos de los mismos incluyen anillos indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenantridina, fenantrolina, perimidina, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidronaftalazina, tetrahydroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahydro-naftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahydroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahydrocinolina, perhidrocinolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzazepina, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahydrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahydrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidro- $\beta$ -carbolina, tetrahydro- $\beta$ -carbolina, dihidroacridina, tetrahydroacridina, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano.

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

Sal forma N-óxido y solvato

Las sales del compuesto de la presente invención incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales tienen preferentemente cada una ninguna toxicidad y solubilidad en agua. La sal del compuesto de la presente invención incluye preferentemente sales de metales alcalinos (tal como potasio, sodio, y litio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sal tetrametilamonio y sal de tetrabutilamonio), 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 ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, y gluconato), o similares). Entre ellas se prefieren la sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio o clorhidrato.

Las sales incluyen además un sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario significa el compuesto cuyo átomo de nitrógeno está cuaternizado por un grupo R<sup>0</sup>. El grupo R<sup>0</sup> representa alquilo C-18 que puede estar sustituido por fenilo.

Una forma N-óxido del compuesto representa una donde el átomos de nitrógeno del compuesto está oxidado. Asimismo, la forma N-óxido de la presente invención puede ser una sal de metal alcalino (térreo), una sal de amonio, sales de aminas orgánicas, y sales de adición de ácidos.

Ejemplos de un solvato adecuado del compuesto incluyen solvatos tales como hidrato y alcoholato (tal como metanolato y etanolato). Los solvatos tienen preferentemente cada uno ninguna toxicidad y solubilidad en agua, por ejemplo, es, preferentemente, monohidrato. Asimismo, los solvatos del compuesto de la presente invención incluyen

solvatos de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino térreos, sales de amonio, sales de aminas orgánicas, sal esde adición de ácidos, y formas N-óxido del compuesto de la presente invención mencionado anteriormente.

5 El compuesto puede convertirse en una cualquiera de las sales y solvatos mencionados anteriormente mediante un método conocido convencionalmente.

#### Profármacos

10 Un profármaco del compuesto, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo, o un solvato del mismo significa un compuesto que se convierte en el compuesto mediante la reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en el organismo vivo. Por ejemplo, con respecto a un profármaco del compuesto, cuando el compuesto tiene amino, los compuestos en los que amino está por ejemplo, acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, los compuestos en los que el amino del compuesto está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, o terc-butilado); cuando el compuesto tiene hidroxilo, los compuestos en los que el hidroxilo está, por ejemplo, acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, los compuestos en los que el hidroxilo del compuesto está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, o dimetilaminometilcarbonilado); y cuando el compuesto tiene carboxi, los compuestos en los que el carboxi del compuesto está, por ejemplo, esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el carboxi del compuesto se convierte en éster etílico, éster fenílico, éster de carboximetilo, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarboniloxietilo, éster ftalidílico, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de ciclohexiloxicarboniletilo, o metilamida). Dichos compuestos se pueden preparar mediante un método conocido convencionalmente *per se*. El profármaco del compuesto puede ser un hidrato o un no hidrato. Un profármaco del compuesto puede ser también un compuesto que se convierte en el compuesto en condiciones fisiológicas como se describe en "lyakuhi no kaihatu", Vol. 7 "Bunshisekkei", pp.163-198 (Hi- rokawa-Shoten), 1990. Además, el compuesto también puede estar marcado con un radioisótopo (tal como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , etc.).

30 Los compuestos de la presente invención, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, también abreviado como "los compuestos de la presente invención") son excelentes en cuanto a la solubilidad y a la absorbabilidad oral, exhiben una acción farmacológica prolongada (por ejemplo, estimulando la actividad de la vuelta de los linfocitos y la acción inmunosupresora de los linfocitos), apenas se ven afectados por enzimas metabólicas de fármacos y tienen una toxicidad baja. Estas características son las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas más importantes requeridas en los fármacos en desarrollo. Cumpliendo dichos requisitos, los compuestos de la presente invención probablemente sean fármacos muy excelentes (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17<sup>a</sup> Ed. Merck & Co.).

40 El hecho de que el compuesto de la presente invención tiene una solubilidad y absorbabilidad oral excelentes, exhibe una acción farmacológica prolongada, es excelente en cuanto a seguridad y exhibe un índice de seguridad (IS) elevado es útil cuando un fármaco se puede evaluar mediante un método descrito en los siguientes diversos sistemas experimentales o ejemplos biológicos o un método que se pueda llevar a cabo mediante mejora adecuada del método. También se puede evaluar fácilmente que el compuesto de la presente invención es excelente en términos de la longitud de la semivida en suero, la estabilidad en el tracto gastrointestinal, la absorción de las preparaciones orales, la biodisponibilidad, o similares mediante métodos conocidos convencionalmente, por ejemplo, un método descrito en "Yakubutsu bioavailability (Hyokka to kaizen no kagaku)", July 6, 1998, Gendaiiryousha, o similares.

(I) Experimentos para evaluar las propiedades del compuesto

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

50 [Método experimental]

Aproximadamente de 3 a 5 mg de un compuesto de ensayo que se ha calentado hasta 37 °C (medido con un termómetro en la práctica) se introducen como muestra en un tubo de ensayo. Después, se añaden un disolvente (solución oficial I como se especifica en la Farmacopea Japonesa, Solución Oficial II como se especifica en la Farmacopea Japonesa y Solución Oficial II añadido por ácido biliar bovino en jugo biliar artificial (0,5 % (peso/peso), SIGMA)), una solución tampón a pH 7,4 (preparada diluyendo 4 veces con tampón de McIlvaine). una solución tampón a pH 4,0 (preparada diluyendo 4 veces con tampón de McIlvaine). agua purificada y solución salina, que se han calentado hasta 37 °C en un baño de agua, para dar, respectivamente, concentraciones de 1,5 mg/ml. Después de agitar a temperatura constante de 37 °C durante 30 minutos, la mezcla se filtra a través de un filtro (en general, DISMIC-13cp, acetato de celulosa, hidrófilo, 0,20  $\mu\text{m}$ , Advantec). Inmediatamente después, el filtrado se diluye 2 veces con un disolvente orgánico donde el compuesto de ensayo es altamente soluble (acetónitrilo o metanol) y se agita. La solubilidad del compuesto de ensayo se puede evaluar calculando su concentración mediante el método estándar externo con el uso de HPLC.

65

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

[Método experimental]

5 En perros Beagle adultos en ayunas se inyecta pentagastrina (10 µg/kg) por vía intramuscular (i.m.). Quince minutos después, cada compuesto de ensayo se administra por vía oral (100 mg/cuerpo) con agua (20 ml). Quince minutos después, se inyecta 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 obtiene la sangre del animal y se extrae con acetoneitrilo. Después, la concentración del compuesto en plasma se mide mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (el método estándar interno). Usando las concentraciones de la sangre en el plasma obtenido de este modo, es posible determinar el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC, µg min/ml) y la concentración máxima en el plasma ( $C_{max}$ , (ng/ml)).

15 (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 tiene una acción inmunosupresora se puede confirmar con el sistema siguiente. Por ejemplo, el hecho de que el compuesto tiene un efecto terapéutico sobre el rechazo del trasplante se puede confirmar con un modelo de trasplante de corazón, riñón, hígado páncreas, pulmón, médula ósea, piel, o similares. A continuación se proporcionará un modelo de trasplante de corazón como ejemplo.

20 Modelo de trasplante de corazón ectópico en rata

[Método experimental]

25 Usando ratas, se extrae el corazón de una rata donante y se transplanta en el abdomen de una rata receptora. Administrando por vía oral un compuesto de ensayo con un fin preventivo, se estiman los días de supervivencia del trasplante de corazón y de este modo el efecto terapéutico se puede evaluar.

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

35 Modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)

[Método experimental]

40 Usando ratas de Lewis se induce encefalomiелitis alérgica experimental usando varios antígenos tales como médula espinal o MOG (elicoproteína de oligodendrocitos mielina). Comparando un grupo al que se administra por vía oral un compuesto de ensayo con un grupo al que no se le ha administrado se puede evaluar un efecto terapéutico o preventivo.

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

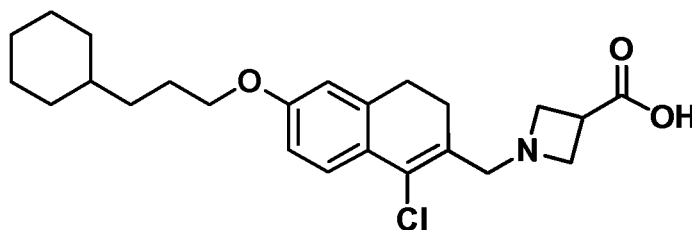
45 Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención contra corriente hERG  $I_{Kr}$

[Método experimental]

50 De acuerdo con el informe de Zou, et al. Biophys. J., 74, 230-241 (1998)), usando células HEK293 que sobreexpresan el gen humano relacionado con éter-a-go-go (hERG), se mide la corriente máxima de hERG  $I_{Kr}$ , corriente inducida por pulso de despolarización, seguido de pulso de repolarización mediante registro de fijación de voltaje. La velocidad del cambio (proporción de inhibición) se calcula mediante comparación de la corriente máxima en la cola entre antes de la adición del compuesto de ensayo y 10 minutos después. La influencia del compuesto de ensayo contra la corriente hERG  $I_{Kr}$  se puede evaluar mediante la proporción de inhibición.

55 El compuesto de la presente invención se denominó usando ACD/NAME™ fabricado mediante el programa informático Advanced Chemistry Development para producir mecánicamente un nombre de la IUPAC. Por ejemplo, el compuesto siguiente se denominó ácido

60 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico.

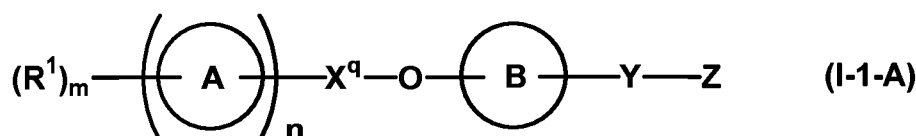


[Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención]

- 5 El compuesto de la presente invención se puede preparar modificando y combinando adecuadamente un método conocido tal como un método descrito en el documento WO 02/092068, Synth. Commun., vol. 33(19), 3347 (2003), o en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Ed. (de Richard C. Larock, (John Wiley & Sons 1999)), el siguiendo método y/o un método de acuerdo con el siguiente método, y un método descrito en un ejemplo. Cabe destacar que un compuesto material de partida se puede usar como una sal en cada uno de los métodos siguientes. La sal del compuesto representado por la fórmula (I) descrito anteriormente en el presente documento se usa como dicha sal.

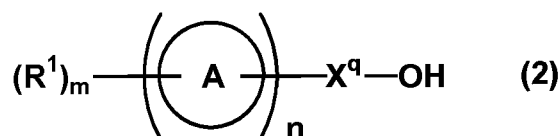
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos descritos a continuación (A) a (H).

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

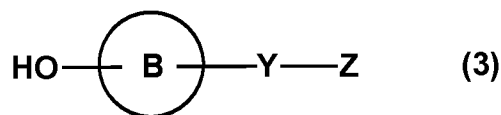


- 20 donde X<sup>q</sup> representa un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal que tiene de 1 a 7 átomos, y otros símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente, se pueden preparar mediante los métodos de los siguientes (A-1) o (A-2).

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



- 30 donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente; y el compuesto representado por la fórmula (3):



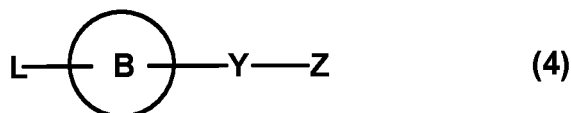
- 35 donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente; se somete a reacción de Mitsunobu y, después, se realizó la desprotección de los grupos protectores, si es necesario, para producir de este modo el compuesto representado por la fórmula (1-1-A).

- La reacción de Mitsunobu se conoce en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, o tolueno), en presencia de un compuesto azo (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 astrifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, o trifenilfosfina en soporte polimérico), a temperatura de aproximadamente 0 a 60 °C. Asimismo, 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 realizar mediante un método conocido, por ejemplo, un método descrito en el documento WO 02/092068, un método conformado de este modo y/o un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999)). Un grupo protector no está limitado siempre que el grupo se pueda desproteger fácilmente y con selectividad.

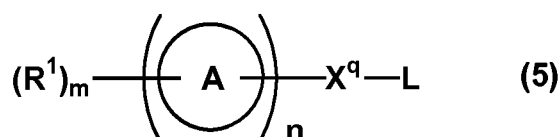
5

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



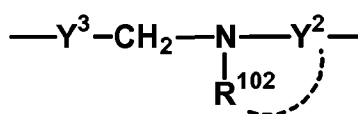
10 donde L representa grupos salientes, tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonyloxi (grupo OMs), un grupo toluenosulfonyloxi (grupo OTs), un grupo trifluorometanosulfonyloxi (grupo OTf), un grupo alquilitio, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonylo, y un grupo hidroxisulfonylo, y otros símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente,

15 o el compuesto representado por la fórmula (5):

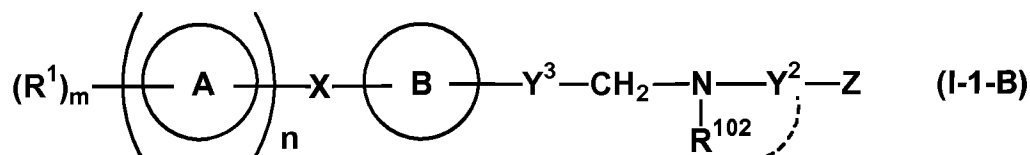


20 donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (3) se someten a reacción de eterificación y, después, se realiza la desprotección de los grupos protectores, si es necesario, para producir de este modo el compuesto representado por la fórmula (1-1-A). La eterificación se conoce en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, o *tert*-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 alcalino térreo (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 temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. La desprotección de los grupos protectores se puede realizar de acuerdo con el método descrito en lo que antecede.

30 (B) Los compuestos de la presente invención, en los que Y está representado



35 donde Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> representan cada uno de forma independiente un enlace o un espaciador que tiene una cadena principal con de 1 a 8 átomos (siempre que el número total de átomos de una cadena principal en Y<sup>2</sup> y Y<sup>3</sup> no supera 8), y R<sup>102</sup> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes puede estar formado por un átomo del espaciador representado por Y<sup>2</sup> junto con R<sup>102</sup>, es decir, el compuesto representado por la fórmula (1-1-B)

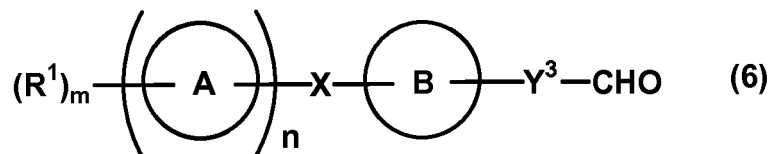


40

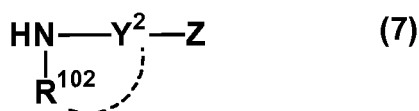
donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente, se pueden preparar de la siguiente manera.

45

El compuesto representado por la fórmula (6):



5 donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (7):



10 donde todos los símbolos representan lo mismo que los descritos anteriormente, se someten a aminación reductora y después, se realiza la desprotección de los grupos protectores, si es necesario.

15 La aminación reductora se conoce en la técnica, y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, metanol por sí mismo, o 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, hidrógenocarbonato de sodio, o hidróxido sódico), usando un agente reductor (tal como triacetoxi borohidruro sódico, ciano borohidruro sódico, borohidruro de tetrabutilamonio, o borohidruro sódico) a temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. La desprotección de los grupos protectores se puede realizar de acuerdo con el método descrito en lo que antecede.

20 En la presente invención, los compuestos usados como materiales de partida y representados por las fórmulas (1) a (7) se conocen convencionalmente o se pueden preparar mediante cualquier método conocido convencionalmente.

25 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, se puede usar un reactivo de fase sólida soportado por polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno o polietilenglicol).

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

35 En cada reacción de la presente memoria descriptiva, como saben los expertos en la materia, la reacción con calentamiento se puede realizar usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, o microondas.

Toxicidad:

40 Los compuestos de la presente invención tienen toxicidades suficientemente bajas y, por tanto, se consideran lo bastante seguros cuando se usan como fármacos.

Aplicación para preparaciones farmacéuticas:

45 El compuesto de la presente invención tiene una capacidad para unirse al receptor de SIP (en particular, 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 que no sean seres humano, como monos, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, y ratones), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o fármaco terapéutico para el rechazo al trasplante, anulación del órgano transplantado, enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo, enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el trasplante de médula ósea y similares), 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 grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen, alergias alimentarias, psora, y alergias a fármacos (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, vena varicosa, tal como hemorroides, fisura anal o fístula anal, disección de aneurisma de la aorta o septicemia, angiitis, nefritis neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedad respiratoria (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (por ejemplo, diabetes de tipo 1), enfermedad del sistema circulatorio (por ejemplo, trastornos de reperusión por isquemia,

arteriosclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardiaca aguda, y angina), varios trastornos edematosos desarrollados por hipermeabilidad sanguínea (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, CID, pleuritis, insuficiencia cardiaca congestiva, e insuficiencia de múltiples órganos), traumatismo (por ejemplo, escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tal como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis glomerulosa renal, infecciones, úlcera, linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer). leucemia, embolia cerebral, anomalía isquémica de varios órganos, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, enfermedad genética, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica). y similares. Asimismo, el compuesto de la presente invención es útil, no solo *in vivo* sino también *in vitro*, como agente de ajuste tal como un activador de la diferenciación de células o similar.

Cuando el compuesto de la presente invención o una preparación de combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco se usa para el fin descrito anteriormente. Normalmente se administra por vía sistémica o localmente, mediante administración oral o parenteral. Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, la edad el peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, y la duración del tratamiento. En los adultos humanos, las dosis por persona son, generalmente, de 1 ng a 100 mg mediante administración oral, desde una a varias veces al día, de 0,1 ng a 10 mg, mediante administración, desde una a varias veces al día, o infusión continua durante de 1 a 24 horas al día en una vena. Como se ha descrito en lo que antecede, las dosis a administrar dependen de varias condiciones. Por lo tanto, existen casos en los que se requiere administrar dosis menores o mayores que los intervalos descritos anteriormente.

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

Las formas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, medicina en polvo y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos incluyen comprimidos sublinguales, comprimidos adhesivos bucales, comprimidos disgregantes rápidos orales, y similares. Asimismo, en dichas formas sólidas para administración oral, uno o más materiales activos pueden usarse directamente o mezclarse con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, o aluminato metasilicato de magnesio), un disgregante (tal como glicolato de calcio celulosa), lubricantes (tal como estearato de magnesio), un agente estabilizante, y un agente solubilizante (tal como ácido glutámico o ácido aspártico) y se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas sólidas pueden, en caso necesario, estar recubiertas por un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o estar recubiertas con dos o más capas. Adicionalmente, el recubrimiento puede incluir cápsulas hechas de materiales absorbibles tales como gelatina.

Los comprimidos sublinguales se preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se usan después de formarse en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica mezclando 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 glicolato cálcico celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un agente expansor (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma xantana, o goma de guar), un agente expansor (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicatos, glicina, ácido glutámico, o arginina), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, o ácido aspártico), un aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla) y similares. Asimismo, en caso necesario, pueden estar recubiertos por un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o estar recubiertos con dos o más capas. Asimismo, en caso necesario, también se pueden añadir agentes aditivos usados generalmente, tal como antisépticos, un antioxidante, un colorante y un agente edulcorante. Los comprimidos adhesivos bucales se producen o se preparan de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se usan después de formarse en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica mezclando 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 glicolato cálcico celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un agente de adhesión (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa carbopol, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma xantana, o goma de guar), un adyuvante de adhesión (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 aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla) y similares. Asimismo, en caso necesario, pueden estar recubiertos por un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o estar recubiertos con dos o más capas. Asimismo, en caso necesario, también se pueden añadir agentes aditivos usados generalmente como antisépticos, un antioxidante, un colorante y un agente edulcorante. Los comprimidos disgregantes rápidos orales se producen de

acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, una o más sustancias activas se usan como tales o después de formarse en preparaciones farmacéuticas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, mezclando los principios activos, preparados recubriendo el polvo del material o el material granulado con un agente de recubrimiento adecuado (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 glicolato cálcico 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 aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, o vainilla) y similares. Asimismo, en caso necesario, pueden estar recubiertos por un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o estar recubiertos con dos o más capas. Asimismo, en caso necesario, también se pueden añadir agentes aditivos usados generalmente como un conservante, un antioxidante, un colorante y un agente edulcorante.

Las formas líquidas para administración oral incluyen soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. En las formas líquidas, uno o más materiales activos se pueden disolver, suspender o emulsionar en un diluyente de uso habitual en la técnica (tal como agua purificada, etanol, o una mezcla de estos). Además, las formas líquidas también pueden incluir agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes aromáticos, conservante, o agentes tampón.

El agente para administración parenteral puede estar en forma de, por ejemplo, una pomada, un gel, una crema, una compresa húmeda, una pasta, un linimento, una nébula, un inhalador, un pulverizador, un aerosol, gotas oculares, gotas nasales o similares. Estos agentes contienen cada uno o más materiales activos y se preparan mediante métodos conocidos convencionalmente o formulaciones usadas habitualmente.

La pomada se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se trituran o disuelven en una base para preparar dicha pomada. La base de la pomada se selecciona a partir de materiales conocidos o de uso habitual. 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), cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena y cerasina), agente de superficie activa (por ejemplo, éster de ácido polioxietilentalquiléterfosfórico), alcohol mayor (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, y alcohol setoestearílico), aceite de silicona (por ejemplo, dimetil polisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, y parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, y macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de trementina), aceite animal (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, aceite de escualeno, y aceite de escualeno), agua, acelerante de la absorción, o preventivos del picor solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base puede incluir además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un perfume, o similares.

El gel se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar dicho gel. La base del gel se selecciona a partir de materiales conocidos o de uso habitual. Por ejemplo, se pueden usar un alcohol menor (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 de superficie activa (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), una goma, agua, un acelerante de la absorción, o un preventivo del picor solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base del gel puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

La crema se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven o emulsionan en una base para preparar dicha crema. La base de la crema se selecciona a partir de materiales conocidos o de uso habitual. Por ejemplo, se pueden usar éster de ácido alifático superior, alcohol inferior, hidrocarburos, alcohol polivalente (por ejemplo, propilenglicol, y 1,3-butilenglicol), alcohol mayor (por ejemplo, 2-hexildecanol, y cetanol), un emulsionante (por ejemplo, éter de polioxietilentalquilo, éster de ácido alifático), agua, un acelerante de la absorción, o un preventivo del picor solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base de la crema puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

La compresa húmeda se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base y después una mezcla amasada se extiende y se aplica sobre un soporte para preparar dicha compresa húmeda. La compresa húmeda se selecciona a partir de materiales conocidos o de uso habitual. 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 adhesivo, y un preventivo del picor solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base de la compresa húmeda puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.



El agente de empastado se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base y después se extiende y se aplica sobre un soporte para preparar el agente de empastado. La base del agente de empastado se selecciona a partir de materiales conocidos o de uso habitual. Por ejemplo, base polimérica, grasa y aceite, ácido alifático superior, un adhesivo, o un preventivo del picor solos o en combinación de dos o más de los mismos. La base del agente de empastado puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

El linimento se prepara mediante formulaciones conocidas o de uso habitual. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en uno o una combinación de dos o más seleccionados de agua, alcohol (por ejemplo, etanol y polietilenglicol), ácido alifático superior, glicerina, jabón, un emulsionante, un agente de suspensión, y similares, para preparar dicho linimento. El linimento puede incluir además un conservante, un antioxidante, un perfume, o similares.

La nébula, el inhalador, y el pulverizador 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 nítrico).

La inyección para administración parenteral puede estar en forma de solución, suspensión, emulsión, o inyección sólida a disolver o suspender en un disolvente en uso. La inyección se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más materiales activos en un disolvente. Como tal disolvente se puede usar agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, 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 emulsionante, un agente ablandador, un tampón, un antiséptico o similares. La inyección se esteriliza en la etapa final o se preparan mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, se puede usar un agente aséptico sólido, tal como un producto liofilizado, convirtiéndolo en aséptico o disuelto en agua destilada aséptica para inyectables u otro disolvente antes de usar.

Las gotas oculares para administración parenteral pueden estar en forma de líquido, suspensión, emulsión o pomada o pueden disolverse en un disolvente en uso. Estas gotas oculares se preparan mediante métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven, suspenden o emulsionan en un disolvente. Como tal disolvente para gotas oculares se puede usar agua purificada esterilizada, solución salina, y otros disolventes acuosos para inyectables (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 tampón (por ejemplo, fosfato sódico y acetato sódico), un agente de superficie activa (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 su selección adecuada según sea necesario. Las gotas oculares se esterilizan o preparan mediante un proceso aséptico en la etapa final. Alternativamente, se puede usar un agente aséptico sólido, tal como un producto liofilizado, convirtiéndolo en aséptico o disuelto en agua destilada aséptica para inyectables u otro disolvente antes de usar.

El inhalador para 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 adecuado en uso. Estos inhaladores se preparan mediante un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados adecuadamente a partir de antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio y parabeno), colorantes, agentes tampón (por ejemplo, fosfato sódico y acetato sódico), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro sódico y glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), acelerantes de la absorción, y similares en caso necesario.

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

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

Otros ejemplos de la composición para administración oral incluyen supositorio para administración rectal y pesario para administración vaginal preparados mediante una formulación habitual y incluyendo uno o más materiales activos.

El compuesto de la presente invención se puede administrar como una preparación de combinación combinando con otras sustancias farmacéuticas con el fin de:

- 1) suplementar y/o potenciar un efecto de prevención y/o un efecto de tratamiento del compuesto;
- 2) mejorar la farmacocinética y la absorción y reducción de dosis a administrar al compuesto; y/o
- 3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

La preparación de combinación del compuesto de la presente invención con otras sustancias farmacéuticas se puede administrar en forma de un agente mezclado donde ambos componentes se combinan en una preparación o pueden estar en forma en la cual se administran por medio de preparaciones distintas. El caso de administración por medio de preparaciones distintas incluye una administración simultánea y administraciones con intervalos de tiempo. En el caso de administraciones con intervalos de tiempo, el compuesto de la presente invención se puede administrar primero, seguido de la administración de la otra sustancia farmacéutica o la otra sustancia farmacéutica se puede administrar primero, seguido de la administración del compuesto de la presente invención. Los métodos para cada una de las administraciones pueden ser iguales o diferentes.

Las preparaciones de combinación con otras sustancias farmacéuticas que suplementan y/o potencian el efecto de prevención y/o el tratamiento del compuesto de la presente invención no se limitan a las ilustradas en la presente memoria descriptiva. Asimismo, las preparaciones de combinación con otras sustancias farmacéuticas que suplementan y/o potencian el efecto de prevención y/o el tratamiento del compuesto de la presente invención no solo incluyen las descubiertas hasta ahora sino también las que se descubrirán en el futuro en base a los mecanismos descritos en la presente memoria descriptiva.

Las enfermedades contra las cuales los fármacos combinados como se han descrito anteriormente tienen efectos preventivos y/o terapéuticos no están particularmente restringidas. A saber, puede haber enfermedades con las que los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos de la presente invención se pueden complementar y/o potenciar. Por ejemplo, se pueden citar otros inmunosupresores, antibióticos, o similares como fármacos para usar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre el rechazo de trasplantes, que es una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6. Esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME, fármacos antirreumáticos de acción lenta), otros inmunosupresores, inhibidores de los linfocitos T, preparaciones enzimáticas antiinflamatorias, agentes protectores de cartílago, prostaglandinas, inhibidores de prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6 (incluidas las preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-IL-6), inhibidores de TNF- $\alpha$  (incluidas las preparaciones proteicas tales como un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ ), agonistas de interferón  $\gamma$ , inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la matriz metaloproteinasa, y similares se pueden citar como fármacos para usar para complementar y/o potenciar y prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes. Fármacos pertinentes para usar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre enfermedades alérgicas, ejemplos de fármacos para usar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre por ejemplo, dermatitis atópica incluyen inmunosupresores, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, fármacos antihistamínicos, preparaciones de forsocolina, inhibidores de la fosfodiesterasa, y estimulantes del receptor cannabinoide-2.

Ejemplos de los inmunosupresores incluyen azatioprina (nombre comercial: IMULAN y AZANIN), mizoribina (nombre comercial: BREDININ), metotrexato (nombre comercial: METFIOTREXATE, RFIEUMATREX), mofetil micofenolato (nombre comercial: CELLCEPT), ciclofosfamida (nombre comercial: ENDOXAN P), ciclosporina A (nombre comercial: NEORAL, SANDIM- MUN), tacrolimus (FK506, nombre comercial: PROGRAF), sirolimus (RAPAMYCIN), everolimus (nombre comercial: CERTICAN), prednisolona (nombre comercial: PREDONIN), metilprednisolona (nombre comercial: MEDROL), ortoclonal OKT3 (nombre comercial: MUROMONAB CD3), globulina linfocitaria antihumana (ALG nombre comercial: ALBULIN), desoxispergualina (DGS, clorhidrato de gusperimus, y nombre comercial: SPANIDIN).

Ejemplos de los antibióticos incluyen cefuroxima sódica, meropenem trihidrato, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuten, PA (-1806). IB-367, tobramicina, PA (-1420). doxorubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxil clorhidrato. Ejemplos de antibióticos como inhaladores incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA (-1420). doxorubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxil clorhidrato.

Ejemplos del esteroide de la Invención en el caso de las preparaciones externas incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato 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, propionato butirato de hidrocortisona, propionato de deprodonal, acetato valerato de prednisolona, acetona de fluocinolona, propionato de beclometasona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona, y fliroxicortida. Ejemplos de medicamentos e inyecciones internos incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de haloprednolona, metilprednisolona, acetato metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, y betametasona. Ejemplos de inhaladores incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furancarboxilato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, y succinato sódico de metilprednisolona.

5 Ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamac, felbinac, diclofenaco, tolmetina sódica, Clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacinfarnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenac sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofenp, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeneno, oxaprozina, pranoprofenp, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, crema de napageln, epirizol, triamida clorhidrato, tinoridina clorhidrato, emorfazona, sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipylo N, Sorbon, antipiréticos de sistema de pirina, acetaminófono, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, formulación de simetrida, y antipiréticos de sistema antipirina.

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

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

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

25 Ejemplos de las prostaglandinas (en lo sucesivo en el presente documento abreviadas a "PG") incluyen un agonista del receptor de PG, y un antagonista del receptor de PG. Ejemplos del receptor de PG incluyen el receptor de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), el receptor de PGD (DP, CRTH2), el receptor de PGF (FP, el receptor de PGI (IP, o el receptor de TX (TP).

30 Ejemplos del inhibidor de la prostaglandina sintasa incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramid, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, Meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piroxeno, piroxicam, piroxicam betadex, cinnamato de piroxicam, tropina indometacinato, zaltoprofeno, y pranoprofeno.

Ejemplos de los inhibidores de IL-1 (incluidas preparaciones de proteínas tales como antagonista del receptor de la IL-1 humana) incluyen anakinra.

35 Ejemplos de los inhibidores de IL-6 (incluidas preparaciones de proteínas tales como el anticuerpo del receptor anti anti-IL-6) incluyen M RA.

40 Ejemplos de los inhibidores de TNF- $\alpha$  i (incluidas preparaciones de proteínas tales como el anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  i) incluyen infliximab, adalimumab, y etanercept.

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

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

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

#### Efecto de la invención

55 El compuesto de la presente invención tiene una capacidad para unirse al receptor de SIP (en particular, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8). Por tanto, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales que no sean seres humano, como monos, ovejas, vacas, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, y ratones), el compuesto es útil como fármaco preventivo y/o fármaco terapéutico para el rechazo al trasplante, anulación del órgano transplantado, enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo, enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el  
60 trasplante de médula ósea y similares), 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 grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen, psora, alergias alimentarias, y alergias a fármacos (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, vena varicosa, tal como hemorroides, fisura anal o fistula anal, disección de aneurisma de la aorta o septicemia, angiitis, nefritis neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedad respiratoria (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, y  
65

neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (por ejemplo, diabetes de tipo 1), enfermedad del sistema circulatorio (por ejemplo, trastornos de reperfusión por isquemia, arteriosclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina), varios trastornos edematosos desarrollados por hipermeabilidad sanguínea (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, coagulación intravascular diseminada (CID), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, e insuficiencia de múltiples órganos), traumatismo (por ejemplo, escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tal como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis glomerulosa renal, infecciones, úlcera, linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer). leucemia, embolia cerebral, anomalía isquémica de varios órganos, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, enfermedad genética, y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica). y similares.

### Mejores modos de realización de la invención

La presente invención se describirá con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes. Sin embargo, la presente invención no se interpreta como restrictiva de la misma.

Concerniente a la separación cromatográfica o TLC, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo usados y una proporción se expresa en volumen. El amonio acuoso que se va a utilizar es un amonio acuoso al 28 % disponible en el mercado.

Un disolvente entre paréntesis mostrado en la RMN se usó para la medición.

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

La intensidad relativa mostrada en las tablas se expresa como un porcentaje relativo al pico más alto (fijado en 100 %).

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

Ejemplo de preparación 1: 6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

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

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

A una solución del compuesto (34,5 g) preparado en el Ejemplo de preparación 1 en tetrahidrofurano (300 ml), bromuro de metilmagnesio (3 mol/l, solución de éter dietílico, 55 ml) se añadió a 0 °C, seguido a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se vertió en una solución de cloruro amónico acuosa saturada helada. Después de añadir 2 mol/l de ácido clorhídrico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 10:1), para obtener de este modo el compuesto del título (24,8 g), que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 15:1)

Ejemplo de preparación 3: 6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído

A oxiclورو de fósforo (26,7 g), se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (60 ml) a 0 °C, seguido a agitación durante 20 minutos. Después, gota a gota se añadió lentamente una solución del compuesto (24,8 g) preparada en el Ejemplo 2 en cloruro de metileno (60 ml), seguido a agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se vertió en hielo y después se dejó reposar durante un rato. A continuación, el resultante se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo(1:2), La capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El sólido obtenido se lavó con terc-butil metil éter para obtener de este modo el compuesto del título (19,9 g), que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1)

## Ejemplo de preparación 4: 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidronaftalen -2-carbaldehído

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

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

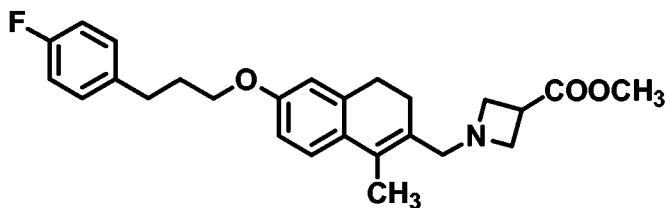
## Ejemplo de preparación 5: 6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

El procedimiento del Ejemplo de preparación 1 se realizó de forma similar usando el compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 4 como sustituto para 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona usando 1-bromo-3-(4-fluorodenoil)propano como sustituto de bromuro de bencilo, para obtener de este modo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 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).

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



A una solución en tetrahidrofurano (50 ml) del compuesto (5,04 g) preparado en el Ejemplo de preparación 5 se añadieron sucesivamente trietilamina (4,33 ml), azetidina-3-carboxilato de metilo clorhidrato (4,71 g, que se preparó en el Ejemplo 38 descrito más adelante) y triacetoxiborohidruro sódico (9,88 g) en enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua en enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se concentró, y la solución obtenida se extrajo con acetato de etilo.

El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, agua, y salmuera. El resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 2:1 a 1:1 a 1:6), para obtener de este modo el compuesto del título (6,12 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 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).

## Ejemplos 6-1 a 6-10

El procedimiento del Ejemplo 6 se realizó de forma similar usando un aldehído correspondiente como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 5. De esta manera, se obtuvo el compuesto con las siguientes propiedades físicas.

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

TLC: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:3)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09-7,28 (m, 5H), 6,62-6,75 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 5H), 2,78 (t, J = 7,55 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H).

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

TLC: Rf 0,89 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12-7,24 (m, 5H), 6,63-6,76 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 3,91 (t, J = 9,00 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,09-3,43 (m, 6H), 2,82-2,94 (m, 1H), 2,66 (t, J = 9,00 Hz, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,95 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,95 Hz, 6H).

Ejemplo 6-3: 1-[(6-[(2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0-46 (cloroformo:metanol = 20:1);

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,06-7,23 (m, 3H), 6,89-7,02 (m, 2H), 6,63-6,75 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,22-3,41 (m, 6H), 2,84 (dd,  $J = 13,5, 6,4$  Hz, 1H), 2,67 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,52 (dd,  $J = 13,5, 7,9$  Hz, 1H), 2,12 - 2,31 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo 6-4: 1-[(6-[(2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:1)

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 6,91-7,01 (m, 2H), 6,64-6,74 (m, 2H), 3,76 (d,  $J = 5,85$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,43-3,61 (m, 2H), 3,23-3,41 (m, 5H), 2,84 (dd,  $J = 13,45, 6,50$  Hz, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,52 (dd,  $J = 13,45, 7,68$  Hz, 1H), 2,12-2,33 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H).

Ejemplo 6-5: 1-[(1-cloro-6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,83 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 6,91-7,02 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J = 8,60, 2,56$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 3,95 (t,  $J = 6,22$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t,  $J = 7,14$  Hz, 2H), 3,28-3,47 (m, 5H), 2,78 (t,  $J = 7,20$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 7,20$  Hz, 2H), 2,43 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 6-6: 1-[(6-[1-(4-fluorobencil)ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,73 (cloroformo:metanol = 9:1)

Ejemplo 6-8: 1-[(6-[(2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:2)

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 2H), 6,66-6,72 (m, 2H), 3,78 (d,  $J = 6,00$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 5H), 2,85 (dd,  $J = 14,00, 6,50$  Hz, 1H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,57 (dd,  $J = 14,00, 7,50$  Hz, 1H), 2,17-2,31 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,50$  Hz, 3H).

Ejemplo 6-9: 1-[(6-[(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:2)

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,01-7,14 (m, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 3,78 (d,  $J = 6,00$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 5H), 2,85 (dd,  $J = 14,00, 6,50$  Hz, 1H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,58 (dd,  $J = 14,00, 8,00$  Hz, 1H), 2,19-2,31 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,50$  Hz, 3H).

Ejemplo 6-10: 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxilato de metilo

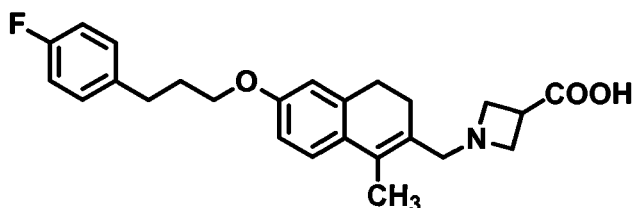
TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 20:1);

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 3,75 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,23-3,41 (m, 6H), 2,85 (dd,  $J = 13,5, 6,5$  Hz, 1H), 2,67 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,52 (dd,  $J = 13,5, 7,8$  Hz, 1H), 2,13-2,32 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,99 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo de preparación 7: Ácido

1-[(6-[3-(4-fluorociclohexil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

55



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) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas en enfriamiento con hielo. A la mezcla, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (40 ml). La materia insoluble generada se filtró, se lavó con agua, y se secó. El sólido obtenido se recrystalizó en agua-tetrahidrofurano, para obtener de este modo el

compuesto del título (5,55 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión: 154,0-155,3 °C

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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).

Ejemplos 7-2 a 7-10

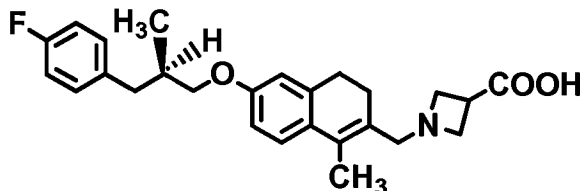
El procedimiento similar al del Ejemplo de preparación 7 se llevó a cabo usando los compuestos preparados en los Ejemplos 6-1 a 6-10 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo 6. Según se requiera, el resultante se convirtió en una sal correspondiente, para obtener de este modo los compuestos del título cada uno con las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 7-2: Clorhidrato de ácido 1-([6-[2-(4-isopropilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,11 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J$  = 8,60 Hz, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H), 6,75 (dd,  $J$  = 8,60, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 2,65 Hz, 1H), 4,20-4,41 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 4,07 (dd,  $J$  = 9,30-6,30 Hz, 1H), 3,98 (dd,  $J$  = 9,30, 7,50 Hz, 1H), 3,60-3,76 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,27 (m, 2H), 1,36 (d,  $J$  = 6,95 Hz, 3H), 1,23 (d,  $J$  = 6,95 Hz, 6H).

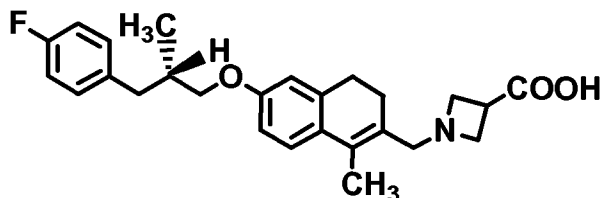
Ejemplo 7-3: Ácido 1-([6-[(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,



TLC: Rf 0-40 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J$  = 8,42 Hz, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 6,87-7,03 (m, 2H), 6,74 (dd,  $J$  = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 2,56 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,78 (d,  $J$  = 6,04 Hz, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,83 (dd,  $J$  = 13,45, 6,50 Hz, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,54 (dd,  $J$  = 13,45, 7,78 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09-2,29 (m, 3H), 0,99 (d,  $J$  = 6,77 Hz, 3H).

Ejemplo 7-4: Ácido 1-([6-[(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico



Punto de fusión: 142,5-143,6 °C

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 5:1:0,1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J$  = 8,42 Hz, 1H), 7,09-7,23 (m, 2H), 6,87-7,03 (m, 2H), 6,74 (dd,  $J$  = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 2,56 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,78 (d,  $J$  = 6,04 Hz, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,83 (dd,  $J$  = 13,45, 6,50 Hz, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,54 (dd,  $J$  = 13,45, 7,78 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09-2,29 (m, 3H), 0,99 (d,  $J$  = 6,77 Hz, 3H).

Ejemplo 7-5: Ácido 1-({1-cloro-6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,12 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 5:1:0,1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 6,92-7,05 (m, 2H), 6,80 (dd,  $J = 8,60$ , 2,38 Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1H), 4,22 (d,  $J = 8,40$  Hz, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,97 (t,  $J = 6,13$  Hz, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 4H), 2,41-2,49 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 2H).

Ejemplo

7-6:

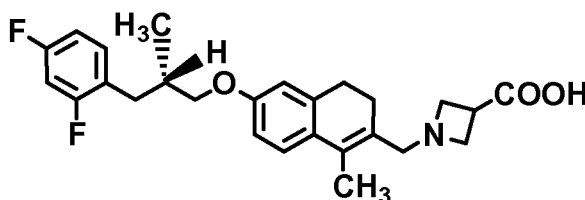
Ácido

1-[(6-[[1-(4-fluorobencil)ciclopropil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,29 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,65-6,73 (m, 2H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 5H), 0,52-0,68 (m, 4H).

Ejemplo 7-8: Ácido 1-[(6-[[2S]-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

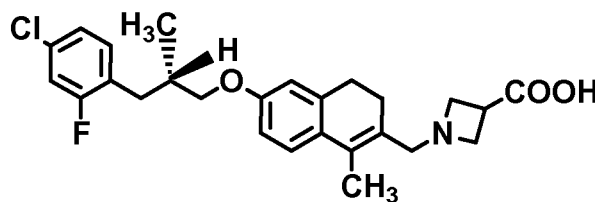


TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);

$[\alpha]_D^{25}$ : +30,6° (c 0,10;cloroformo-etanol,1:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,26 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J = 8,50$ , 2,50 Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J = 10,00$ , 5,00 Hz, 2H), 4,00 (t,  $J = 10,00$  Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3-80 (d,  $J = 6,00$  Hz, 2H), 3,20-3,32 (m, 1H), 2,85 (dd,  $J = 14,00$ , 6,50 Hz, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,58 (dd,  $J = 14,00$ , 7,50 Hz, 1H), 2,20-2,35 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,02 (d,  $J = 6,50$  Hz, 3H).

Ejemplo 7-9: Ácido 1-[(6-[[2S]-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

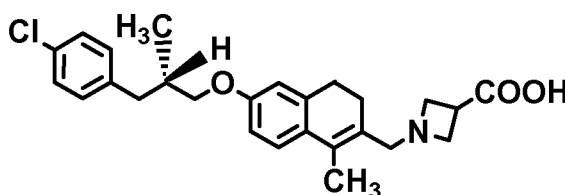


TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);

$[\alpha]_D^{25}$ : +64,1° (c 0,10;cloroformo-etanol,1:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,26 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 6,72 (dd,  $J = 8,50$ , 2,50 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 3,99 (t,  $J = 10,00$  Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3-80 (d,  $J = 6,00$  Hz, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 2,86 (dd,  $J = 14,00$ , 6,50 Hz, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,59 (dd,  $J = 14,00$ , 7,50 Hz, 1H), 2,21-2,36 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,50$  Hz, 3H).

Ejemplo 7-10: Ácido 1-[(6-[[2S]-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico





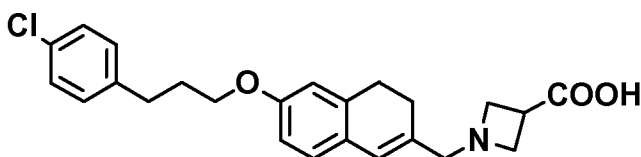
Punto de fusión: 148,6-148,9 °C

$[\alpha]_D^{25}$ : +43,2° (c 0,50,; etanol);

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

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,66-6,78 (m, 2H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,84 (dd,  $J = 13,5, 6,5$  Hz, 1H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,55 (dd,  $J = 13,5, 7,8$  Hz, 1H), 2,12-2,31 (m, 6H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo 8: Ácido 1-((6-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico



10

El ácido azetidín-3-carboxílico (46 mg) e hidróxido sódico (18 mg) se disolvieron en metanol (4 ml). A esta solución, se añadieron sucesivamente trimetoximetano (0,050 ml) y una solución mixta en tetrahidrofurano (1 ml)-metanol (1 ml) de 6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído (100 mg) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas en enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro sódico (17 mg) en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 20 minutos. A continuación, se añadió una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo hasta que fue neutra y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (cloroformo:metanol:amonio acuoso= 80:10:1 a 80:20:4), para obtener de este modo el compuesto del título (79 mg), que tiene las siguientes propiedades físicas.

15

TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 9,00$  Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,11-4,25 (m, 4H), 3,94 (t,  $J = 6,00$  Hz, 2H), 3-89 (s, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 4H), 2,22-2,30 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H).

20

Ejemplos 8-1 a 8-5

El procedimiento similar al del ejemplo 8 se llevó a cabo usando un compuesto aldehído correspondiente en lugar de 6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-carbaldehído. Según se requiera, el resultante se convirtió en una sal correspondiente, para obtener de este modo los compuestos del título cada uno con las siguientes propiedades físicas.

25

Ejemplo 8-1: Ácido 1-((6-cloro-6-[4-(4-clorofenil)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,

30 (forma libre)

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,74 (dd,  $J = 8,50, 2,50$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 4,09-4,22 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,95-4,02 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,74-1,81 (m, 4H).

35

(clorhidrato)

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,75 (dd,  $J = 8,50, 2,50$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,95-4,02 (m, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 4H), 2,19-2,28 (m, 5H), 1,74-1,81 (m, 4H).

40

Ejemplo 8-2: Clorhidrato de ácido 1-((6-[3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

45

TLC: Rf 0,16 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,35 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 2H), 4,19-4,49 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,63-3,79 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,31 (m, 2H), 1,01 (s, 6H).

50

Ejemplo 8-3: Clorhidrato de ácido 1-((6-[1-(4-clorobencil)-ciclopropil]metoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

55

TLC: Rf 0,14 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

60

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 6,71 (dd,  $J = 8,60, 2,40$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,30 (m, 2H), 0,54-0,69 (m, 4H).

5 Ejemplo 8-4: Clorhidrato de ácido 1-([6-[(2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

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

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,41 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,84 (dd,  $J = 8,50, 2,50$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 6,72 (dt,  $J = 16,00, 1,50$  Hz, 1H), 6,46 (dt,  $J = 16,00, 5,50$  Hz, 1H), 4,71 (dd,  $J = 5,50, 1,50$  Hz, 2H), 4,18-4,47 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 5H).

15 Ejemplo 8-5: Clorhidrato de ácido 1-([6-[4-(4-fluorofenil)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

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

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,50, 5,50$  Hz, 2H), 6,96 (t,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,75 (dd,  $J = 8,50, 2,50$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,95-4,02 (m, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 5H), 1,72-1,82 (m, 4H).

Ejemplos 26-1 a 26-15

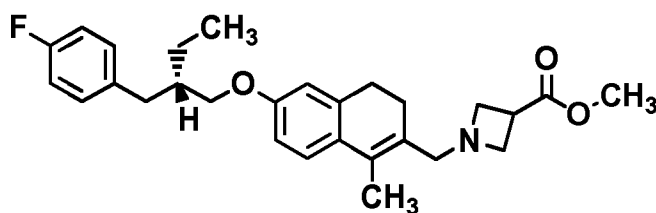
25 El procedimiento del Ejemplo 6 se realizó de forma similar usando un compuesto aldehído correspondiente como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 5. De esta manera se obtuvo el compuesto con las siguientes propiedades físicas.

30 Ejemplo 26-1: 1-([6-[(2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil]oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil]azetidincarboxilato de metilo

TLC: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:3)

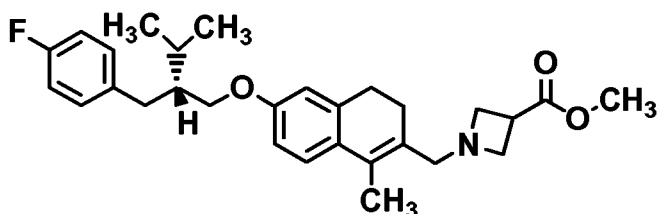
35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17-7,30 (m, 3H), 6,98-7,07 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50-3,61 (m, 2H), 3,25-3,41 (m, 5H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,94 (d,  $J = 1,46$  Hz, 3H).

Ejemplo 26-2: 1-([6-[(2S)-2-(4-fluorobencil)butil]oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil]azetidincarboxilato de metilo



40 TLC: Rf 0,34 (cloroformo:metanol = 9:1);  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 6,86-7,01 (m, 2H), 6,51-6,77 (m, 2H),  $\delta$  -88-4,05 (m, 2H), 3,78 (d,  $J = 4,94$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 5H), 2,64 - 2,80 (m, 4H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,89-2,01 (m, 1H), 1,39-1,56 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,20$  Hz, 3H).

45 Ejemplo 26-3: 1-([6-[(2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil]oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il)metil]azetidincarboxilato de metilo



50 TLC: Rf 0,34 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,07-7,21 (m, 3H), 6,80-7,02 (m, 2H), 6,49-6,72 (m, 2H), 3-80 (d,  $J = 5,12$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,22-3,49 (m, 5H), 2,57-2,83 (m, 4H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,79-1,99 (m, 2H), 0,97-1,03 (m, 6H).

5 Ejemplo 26-5: 1-[(6-[[2S]-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

TLC: Rf 0-45 (cloroformo:metanol = 20:1);

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,08-7,18 (m, 2H), 6,89-7,02 (m, 3H), 6,83 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,76 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,23-3,43 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,86 (dd,  $J = 13,4, 6,0$  Hz, 1H), 2,52 (dd,  $J = 13,4, 7,7$  Hz, 1H), 2,07-2,26 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo 26-7 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxilato de metilo,

15 TLC: Rf 0-40 (cloroformo:metanol = 20:1);

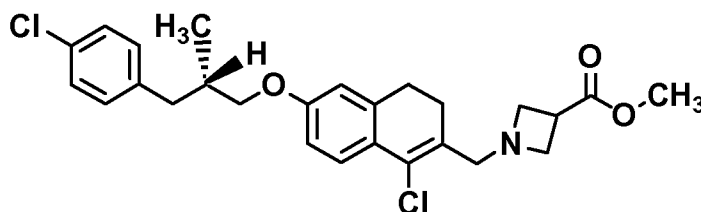
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,95 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,27-3,49 (m, 5H), 2,76 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,60-1,88 (m, 7H), 1,09-1,39 (m, 6H), 0,82-1,01 (m, 2H).

20 Ejemplo 26-8: 1-[(1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]3-azetidina-3-carboxilato de metilo

TLC: Rf 0,36 (cloroformo:metanol = 20 1);

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,73 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,94 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,28-3,47 (m, 5H), 2,70-2,83 (m, 4H), 2,43 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 26-9: 1-[(1-cloro-6-[[2S]-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo



30 TLC: Rf 0-45 (cloroformo:metanol = 20:1);  
 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,72 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 3,76 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,28-3,49 (m, 6H), 2,84 (dd,  $J = 13,5, 6,3$  Hz, 1H), 2,75 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,52 (dd,  $J = 13,5, 7,7$  Hz, 1H), 2,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo 26-10: 1-[(6-[2-(4-fluorofenoxi)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

40 TLC: Rf 0,15 (hexano:acetato de etilo = 1:5)

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 6,84-7,01 (m, 4H), 6,70-6,79 (m, 2H), 4,23-4,34 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,25-3,40 (m, 5H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 26-11: 1-[(6-[2-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

45 TLC: Rf 0-45 (hexano:acetato de etilo = 1:6);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 6,87-7,01 (m, 4H), 6,67-6,75 (m, 2H), 4,56-4,69 (m, 1H), 4,14 (dd,  $J = 9,79, 5,67$  Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J = 9,79, 5,03$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 5H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,42 (d,  $J = 6,40$  Hz, 3H).

50 Ejemplo 26-12: 1-[(6-[2-(4-isobutil-1,3-oxazol-2-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

TLC: Rf 0,12 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39 (6H,  $J = 1,00$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 8,50, 2,50$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 5H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,39 (dd,  $J = 7,00, 1,00$  Hz, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,91-2,03 (m, 1H), 0,93 (d,  $J = 6,50$  Hz, 6H).

Ejemplo 26-13: 1-({6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

TLC: Rf 0,42 (cloroformo:metanol = 20 1);

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,66-6,74 (m, 2H), 3,94 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 6H), 2,75 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,67 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,26 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 5H).

Ejemplo 26-14: 1-({6-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

10 TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 1:5);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,19 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,73 (dd,  $J = 8,42, 2,74$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 2,74$  Hz, 1H), 4,07-4,19 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 5H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

15 Ejemplo 26-15:

1-({6-[3-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(4-fluorobencil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

TLC: Rf 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,08-7,19 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 2H), 6,61-6,71 (m, 2H), 3-87 (dd,  $J = 5,67, 2,20$  Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,27 (s, 5H), 2,73 (d,  $J = 7,68$  Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Ejemplos 27-1 a 27-15

25 El procedimiento del Ejemplo de preparación 7 se realizó de forma similar usando cada uno de los compuestos preparados en los Ejemplos 26-1 a 26-15 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo 6. De esta manera, se obtuvieron los compuestos cada uno con las siguientes propiedades físicas.

30 Ejemplo 27-1: Ácido

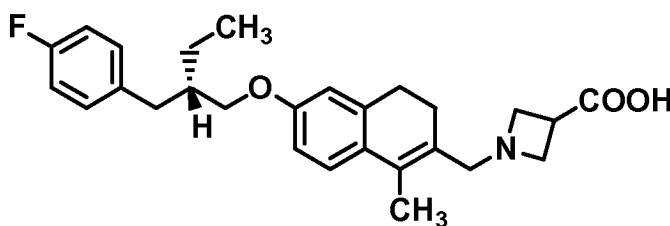
1-({6-{{(2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil}oxi}-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,

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

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,13-7,24 (m, 3H), 6,88 - 6,98 (m, 2H), 6,74 (dd,  $J = 8,40, 2,54$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 2,54$  Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 3,95-4,07 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (d,  $J = 1,10$  Hz, 3H).

Ejemplo 27-2: Ácido

40 1-({6-{{(2S)-2-(4-fluorobencil)butil}oxi}-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico

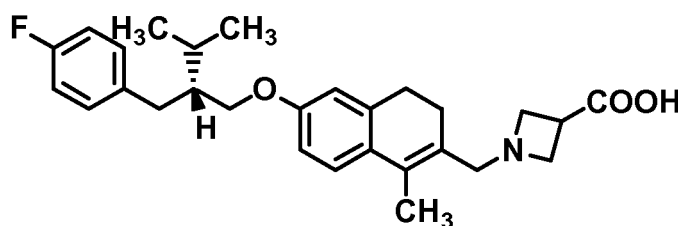


TLC: Rf 0,13 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4: 1);

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,29 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,90-7,01 (m, 2H), 6,72 (dd,  $J = 8,60, 2,56$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 4,09 - 4,25 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3-80 (d,  $J = 5,12$  Hz, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 1,83-2,03 (m, 1H), 1,37-1,58 (m, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,50$  Hz, 3H).

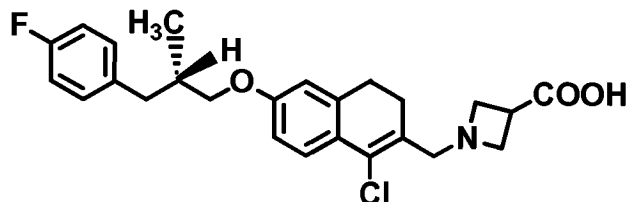
## Ejemplo 27-3: Ácido

1-[(6-[(2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil]oxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico



5  
 TLC: Rf 0,13 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,28 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 6,88-7,03 (m, 2H), 6,68 (dd,  $J = 8,42, 2,56$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 4,08-4,23 (m, 4H), 4,06 (s, 2H),  $\delta$  -3-89 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 1H), 2,61-2,83 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 2H), 1,80-1,97 (m, 2H), 1,03 (d,  $J = 6,30$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,60$  Hz, 3H).

10  
 Ejemplo 27-4: Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico



15  
 TLC: Rf 0,16 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H), 6,80 (dd,  $J = 8,60, 2,38$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1H), 4,19-4,27 (m, 4H), 4,17 (s, 2H),  $\delta$  -3-86 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,77 - 2 (m, 3H), 2,55 (dd,  $J = 13,36, 7,68$  Hz, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,09-2,27 (m, 1H), 1,01 (d,  $J = 6,77$  Hz, 3H).

20  
 Ejemplo 27-5: Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico

25  
 TLC: Rf 0,27 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,17 (d,  $J = 8,4, 5,5$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,97 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,84 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,68 (dd,  $J = 8,2, 2,2$  Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,08-4,27 (m, 4H), 3-88 (s, 2H), 3,79 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,84 (dd,  $J = 13,5, 6,6$  Hz, 1H), 2,55 (dd,  $J = 13,5, 7,8$  Hz, 1H), 2,08-2,27 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

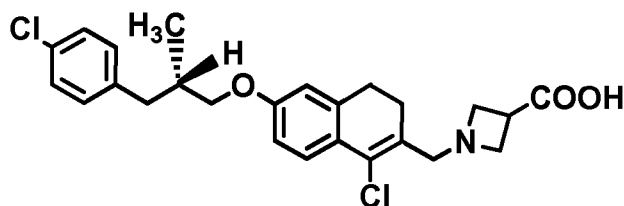
30  
 Ejemplo 27-7: Ácido 1-[(1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico

35  
 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,73-6,84 (m, 2H), 4,24 (d,  $J = 8,1$  Hz, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,97 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,34-3,53 (m, 1H), 2,84 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,60-1,84 (m, 7H), 1,13-1,41 (m, 6H), 0,83-1,02 (m, 2H).

Ejemplo 27-8: Ácido 1-[(1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-azetidincarboxílico

40  
 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,80 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,97 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,35-3,51 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 4H), 2,40-2,51 (m, 2H), 1,96-2,17 (m, 2H).

Ejemplo 27-9: Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico



5  
TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,79 (dd,  $J = 8,4$ ,  
2,6 Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,17-4,23 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3-81 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H),  
2,77-2,89 (m, 3H), 2,55 (dd,  $J = 13,4$ , 7,9 Hz, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

10 Ejemplo 27-10: Ácido 1-[(6-[(2E)-2-(4-fluorofenoxi)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,34 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 6,83 (dd,  $J = 8,60$ , 2,74 Hz, 1H), 6,79 (d,  $J =$   
2,74 Hz, 1H), 4,13-4,37 (m, 8H), 4,10 (s, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H).

Ejemplo 27-11: Ácido 1-[(6-[2-fluorofenoxi]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

20 TLC: Rf 0,31 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H), 6,78 (d,  $J = 8,60$ , 2,74 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J =$   
2,74 Hz, 1H), 4,61-4,75 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 8H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,20 (s,  
3H), 1,37 (d,  $J = 6,40$  Hz, 3H).

25 Ejemplo 27-12: Ácido  
1-[(6-[(4-isobutil-1,3-oxazol-2-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

30 TLC: Rf 0,14 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,65 (t,  $J = 1,00$  Hz, 1H), 7,33 (d,  
 $J = 8,50$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J = 8,50$ , 2,50 Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,09-4,23 (m, 4H), 4,06 (s,  
2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,39 (dd,  $J = 7,00$ , 1,00 Hz, 2H), 2,18-2,29 (m, 5H), 1,89-2,02 (m, 1H), 0,92  
(d,  $J = 6,50$  Hz, 6H).

Ejemplo 27-13: Ácido 1-[(6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

35 TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,10 (d,  
 $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,74 (dd,  $J = 8,6$ , 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,04-4,21 (m, 4H), 4,02  
(s, 2H), 3,94 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,32-3,47 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,19 (s, 3H),  
1,95-2,08 (m, 2H).

40 Ejemplo 27-14: Ácido 1-[(6-[3-fluorofenoxi]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

TLC: Rf 0,28 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H),  
6,85-7,02 (m, 4H), 6,79 (dd,  $J = 8,60$ , 2,56 Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 4,06-4,27 (m, 10H), 3,34-3,48 (m, 1H),  
2,65 - 2,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,29 (m, 4H).

45 Ejemplo 27-15: Ácido  
1-[(6-[2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidina-3-carboxílico

50 TLC: Rf 0,17 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4: 1);  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 2H), 6,74 (dd,  $J = 8,60$ , 2,38 Hz, 1H),  
6,70 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (d,  $J = 5,31$  Hz, 2H), 3,63 (d,  $J = 5,85$  Hz, 2H), 3,34-3,52  
(m, 1H), 2,65 - 2,79 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13-2,28 (m, 3H).

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

55 A una solución en metanol (40 ml) del compuesto (3,02 g) preparado en el Ejemplo 35 a 0 °C se añadió borohidruro  
sódico (958 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, se  
añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, y se concentró. El  
residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 a 3: 1),

para obtener de este modo el compuesto del título (2,87 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

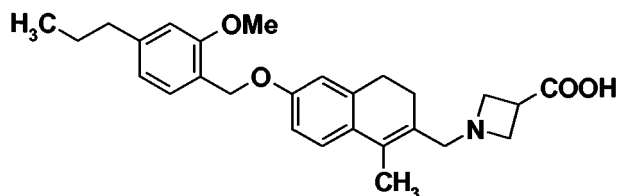
TLC: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

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

5

Ejemplo de preparación 37: Ácido

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



10

Los procedimientos similares al de los Ejemplos de preparación 5, 6 y 7 se realizaron usando 1-(bromometil)-2-metoxi-4-propilbenceno (que se preparó añadiendo tribromuro de fósforo al compuesto preparado en el ejemplo de preparación 36 en éter dietílico a 0 °C y haciendo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora) como sustituto de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano, para obtener de este modo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3-84 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,72 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,15-2,31 (m, 5H), 1,57-1,74 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); amorfo.

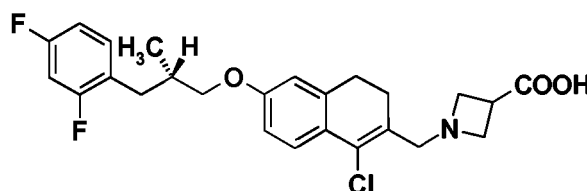
15

20 Ejemplos 37-8 y 37-16

El Ejemplo 37 se realizó de forma similar usando un compuesto fenol correspondiente como sustituto para un compuesto preparado en el ejemplo de preparación 4 y usando un compuesto alcohol correspondiente como sustituto para un compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 36, para obtener de este modo el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

25

Ejemplo 37-8: Ácido 1-(((1-cloro-6-((2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil)oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico



30

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,15-7,31 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 2H), 6,71-6,81 (m, 2H), 3,97-4,18 (m, 6H), 3-83 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,31-3,46 (m, 1H), 2,76-2,92 (m, 3H), 2,59 (dd,  $J = 14,1, 7,9$  Hz, 1H), 2,44 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 2,15-2,31 (m, 1H), 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

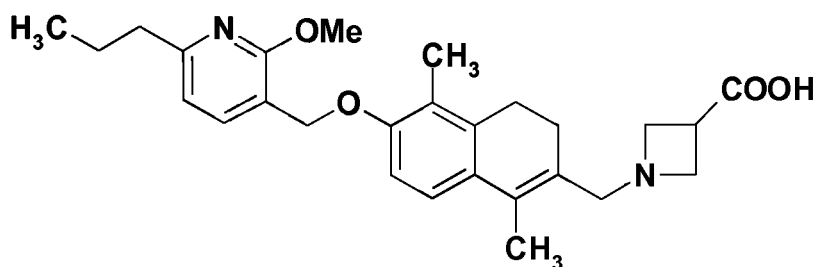
35

Ejemplo

37-16:

Ácido

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



40

TLC: Rf -40 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 80:20:4);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,62 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,78$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 7,32$  Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,08-4,24 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 8H), 1,64-1,85 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,41$  Hz, 3H); cristal.

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

Gota a gota se añadió metanol (70 ml) en 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 este modo el compuesto del título (36 g), que tiene las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,68 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);  
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,18-4,33 (m, 4H), 3,72-3,81 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 48: Ácido

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

A una solución en metanol (1320 ml) del compuesto (262 g) preparada en el Ejemplo 47 se añadió una solución acuosa (135 ml) de hidróxido sódico (28 g), seguido de agitación a 40 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 5 mol/l (135 ml) y agua (1050 ml) y el precipitado se filtró. El precipitado obtenido se lavó con un disolvente mixto de metanol-agua (1:1) (470 ml) y se secó. El polvo obtenido se suspendió en acetona (2,0 l), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, El precipitado se filtró y se lavó con acetona (390 ml) para obtener de este modo el compuesto del título (191 g), que tiene las siguientes propiedades físicas. Punto de fusión 158-163 °C;

20 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);  
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3-85 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,72 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 2,59 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,50$  Hz, 3H);  
IR (KBr): 3418, 2957, 2931, 2820, 1605, 1500, 1382, 1250, 993, 489  $\text{cm}^{-1}$

30 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 (( $2\theta$ , °)	Intensidad relativa (%)
d = 10-48375	8,427	67,8
d = 9,48985	9,312	24,9
d = 8,47631	10-428)	19,9
d = 7,47227	11,834	48,0
d = 6,99142	12,651	76,4
d = 5,85132	15,129	10,1
d = 5,27542	16,792	65,6
d = 4,98672	17,772	49,7
d = 4,84775	18,286	100,0
d = 4,72367	18,771	34,0
d = 4,60305	19,267	19,1
d = 4,45544	19,912	37,8
d = 4,19597	21,157	74,6
d = 4,12497	21,525	34,5
d = 3,99689	22,224	34,2
d = 3,91138	22,716	27,2
d = 3,79347	23,432	65,7
d = 3,71787	23,915	42,7
d = 3,50995	25,355	28,2
d = 3,37123	26,417	16,4
d = 3,29393	27,048	22,0

35 Calorimetría de exploración diferencial (DSC, velocidad de calentamiento: 5 °C/min): Se confirmó un pico endotérmico cerca de 170 °C. El gráfico se muestra en la Fig. 2.



Ejemplo 55: Ácido 1-([6-hidroxi-7-(2-metoxi-4-propilbencil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]-metil)-3-azetidincarboxílico (Compuesto 55(a)) y ácido 1-([6-hidroxi-5-(2-metoxi-4-propilbencil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico (Compuesto 55(b))

5 El primer líquido (200 ml) como se especifica en la prueba de disgregación de la farmacopea japonesa 14ª edición se añadió al compuesto (200 mg) preparado en el ejemplo 48, seguido de agitación a 37 °C durante un día. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se ajustó a un pH de 4 a 5 usando una solución de hidróxido sódico acuoso. El precipitado se filtró. El precipitado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (cloroformo:metanol:amonio acuoso= 80:10:1 a 20:5:1), para obtener de este modo el compuesto del título 55(a) (60 mg) y el compuesto del título 55 (b) (9 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

Compuesto 55(a):

TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

15 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,50, 1,46 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,08-4,24 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3-82 (s, 2H), 3-80 (s, 3H), 3,32-3,45 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,55-1,69 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,32 Hz, 3H).

Compuesto 55 (b):

TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

20 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,20 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 6,48-6,56 (m, 2H), 4,04-4,24 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3-87 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 1H), 2,42-2,57 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

Ejemplos 56-8 y 56-9

25 Los procedimientos similares al de los Ejemplos de preparación 5 y 6 y, según se requiera, el procedimiento del ejemplo de preparación 7 se llevaron a cabo usando un correspondiente compuesto de bromuro de bencilo en lugar de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano y usando un compuesto de azetidina correspondiente en lugar de clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo, para obtener de este modo los compuestos del título cada uno con las siguientes propiedades físicas.

30 Ejemplo 56-8: Ácido

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

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1).

35 Ejemplo 56-9: Ácido

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

Ejemplos 57-1 a 57-87

40 Los procedimientos similares al de los Ejemplos de preparación 5, 6 y 7 se llevaron a cabo usando un correspondiente haluro en lugar de 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano, para obtener de este modo los compuestos del título cada uno con las siguientes propiedades físicas.

45 Ejemplo 57-1: Ácido 1-([6-(2-hidroxi-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico,

TLC: Rf 0,13 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1); RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,08-7,28 (m, 5H), 6,76 (dd, J = 8,42, 2,70 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 4,08-4,24 (m, 5H), 4,07 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 9,60, 3,90 Hz, 1H), 3-85 (dd, J = 9,60, 5,70 Hz, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,50, 6,30 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,50, 7,20 Hz, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 2H).

50 Ejemplo

57-2:

Ácido

1-([6-[(3-(4-fluorofenil)-2-metoxipropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,15 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

55 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 6,92-7,05 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 9,90, 3,90 Hz, 1H), 3-89 (dd, J = 9,90, 5,10 Hz, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,28 (m, 2H).

60 Ejemplo

57-5:

Ácido

1-([6-[(2-(4-fluorobencil)-3-metoxipropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,15 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

65 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 3,75-4,02 (m, 7H), 3,41 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 3,25-3,38 (m, 5H), 2,76 (d, J = 7,68 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 57-8: Ácido 1-[(1-cloro-6-[(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 8,20$  Hz, 1H), 7,06-7,17 (m, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,60$ , 2,70 Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 2,70$  Hz, 1H),  $\delta$  -87-3,97 (m, 2H),  $\delta$  -3-87 (m, 6H), 3,24-3,41 (m, 1H), 2,87 (dd,  $J = 12,40$ , 5,30 Hz, 1H), 2,79 (t,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 2,60 (dd,  $J = 12,40$ , 8,00 Hz, 1H), 2,43 (t,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 2,16-2,30 (m, 1H), 1,01 (d,  $J = 6,80$  Hz, 3H).

10 Ejemplo 57-9: Ácido  
1-[(6-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,26-7,39 (m, 5H), 6,75 (dd,  $J = 8,50$ , 2,70 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,70$  Hz, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 4,07-4,25 (m, 5H), 4,04 (s, 2H),  $\delta$  -89-4,01 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 2,71 (t,  $J = 7,00$  Hz, 2H), 2,00-2,29 (m, 7H).

Ejemplo 57-11: Ácido  
1-[(6-[3-(4-clorofenil)-3-metoxipropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

20 TLC: Rf 0,22 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24-7,41 (m, 5H), 6,74 (dd,  $J = 8,6$ , 2,6 Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,42 (dd,  $J = 7,9$ , 5,3 Hz, 1H), 4,06-4,23 (m, 5H), 4,03 (s, 2H),  $\delta$  -85-3,96 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,71 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,10-2,29 (m, 5H), 1,92-2,07 (m, 2H).

Ejemplo 57-13: Ácido  
1-[(6-[3-(4,4-difluorociclohexil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico,

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

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,4$ , 2,8 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,03-4,22 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,32-3,46 (m, 1H), 2,71 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,91-2,09 (m, 2H), 1,58-1,88 (m, 7H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,14-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 57-14: 1-[(6-[3-(4-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxilato sódico

TLC: Rf 0,15 (1-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,49 (d,  $J = 1,46$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,05$ , 1,46 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,05$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,23$  Hz, 1H), 6,72-6,86 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,54 (t,  $J = 7,59$  Hz, 2H), 3,14-3,39 (m, 3H), 2,55-2,73 (m, 5H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,96-2,15 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,59$  Hz, 6H).

40 Ejemplo 57-24: Ácido  
1-[(6-[4-ciclohexil-2-metoxibencil]oxi)-1-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,73-6,88 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,12-4,30 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3-85 (s, 3H), 3,36-3,51 (m, 1H), 2,72 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,40-2,62 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,69-1,93 (m, 5H), 1,22-1,56 (m, 5H).

Ejemplo 57-34: Ácido 1-[(6-[4-(ciclobutiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 2,70$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,40$ , 2,70 Hz, 1H), 6,74-6,86 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,68-4,81 (m, 1H), 4,11-4,31 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,73 (t,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 2,39-2,57 (m, 2H), 2,04-2,32 (m, 7H), 1,65-1,97 (m, 2H).

Ejemplo 57-35: Ácido 1-[(6-[4-(ciclopentiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,33 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 2,70$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 8,60$ , 2,70 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,80-4,94 (m, 1H), 4,12-4,30 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,73 (t,  $J = 7,30$  Hz, 2H), 2,16-2,32 (m, 5H), 1,56-2,07 (m, 8H).

65

## Ejemplo 57-41: Ácido

1-((6-[(2-isobutil-6-metoxi-4--piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

5 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3-87 (s, 3H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,53 (d,  $J = 7,00$  Hz, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 2,03-2,15 (m, 1H), 0,90 (d,  $J = 6,50$  Hz, 6H).

## Ejemplo 57-42: Ácido

1-((6-[(5-cloro-6-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

10 TLC: Rf 0,24 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46 (d,  $J = 2,00$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 2,00$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,37-3,46 (m, 1H), 2,83 (d,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 2,71-2,78 (m, 2H), 2,11-2,29 (m, 6H), 0,95 (d,  $J = 6,50$  Hz, 6H).

## Ejemplo 57-45: Ácido

1-((6-[(2-ciano-4-isopropoxibencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

15 TLC: Rf 0,21 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,58-4,74 (m, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,33-3,48 (m, 1H), 2,74 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,17-2,31 (m, 5H), 1,33 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

Ejemplo 57-46: Ácido 1-((6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1,5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,

25 TLC: Rf 0,19 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18-7,26 (m, 3H), 7,15 (d,  $J = 8,50$  Hz, 2H), 6,70 (d,  $J = 8,50$  Hz, 1H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (d,  $J = 5,50$  Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J = 13,00, 6,50$  Hz, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,60 (dd,  $J = 13,00, 7,50$  Hz, 1H), 2,18-2,28 (m, 9H), 1,05 (d,  $J = 7,00$  Hz, 3H).

## Ejemplo 57-47: Ácido

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

35 TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,87 (d,  $J = 1,80$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 7,90$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 7,90, 1,80$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 6,81-6,94 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,75 (t,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 2,61 (d,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 2,17-2,31 (m, 5H), 1,84-1,99 (m, 1H), 0,93 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H).

## Ejemplo

57-48:

Ácido

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

45 TLC: Rf 0,25 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,62 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,60$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,40, 2,60$  Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J = 8,40, 2,40$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,64-4,78 (m, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,74 (t,  $J = 8,20$  Hz, 2H), 2,17-2,30 (m, 5H), 1,35 (d,  $J = 6,00$  Hz, 6H).

## Ejemplo

57-53:

Ácido

1-((6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

50 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,28 (d,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 1,50$  Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3-85 (s, 3H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,59 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 2,18-2,26 (m, 8H), 1,59-1,72 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,50$  Hz, 3H).

Ejemplo 57-54: Ácido 1-((6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-1,7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico,

60 TLC: Rf 0,20 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,00$  Hz, 2H), 7,14-7,18 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,10-4,24 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3-80 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,86 (dd,  $J = 13,50, 6,50$  Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,59 (dd,  $J = 13,50, 7,50$  Hz, 1H), 2,18-2,26 (m, 9H), 1,05 (d,  $J = 7,00$  Hz, 3H).

Ejemplo 57-55: Ácido 1-((6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi)-5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidincarboxílico

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

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,13 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,12-4,29 (m, 4H), 4,11 (s, 2H),  $\delta$  -3-89 (m, 5H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,90 (dd,  $J = 14,3$ , 6,6 Hz, 1H), 2,72-2,84 (m, 2H), 2,58 (dd,  $J = 14,3$ , 7,5 Hz, 1H), 2,12-2,30 (m, 6H), 1,05 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

5 Ejemplo 57-56: Ácido 1-[(6-[(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,60$  Hz, 2H), 7,17 (d,  $J = 8,60$  Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3-85 (s, 3H), 3-81 (d,  $J = 5,90$  Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,87 (dd,  $J = 13,40$ , 6,80 Hz, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,55 (dd,  $J = 13,40$ , 7,70 Hz, 1H), 2,14-2,29 (m, 6H), 1,01 (d,  $J = 6,80$  Hz, 3H).

Ejemplo 57-58: Ácido

15 1-[(7-metoxi-6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,27 (d,  $J = 8,10$  Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,10$ , 1,60 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,06-4,23 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3-84 (s, 3H), 3-83 (s, 3H), 3,33-3,45 (m, 1H), 2,53-2,70 (m, 4H), 2,15-2,26 (m, 5H), 1,59-1,71 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,40$  Hz, 3H).

Ejemplo 57-66: Ácido 1-[(6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,22-7,46 (m, 6H), 6,85 (dd,  $J = 8,72$ , 2,74 Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,74$  Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,12-4,30 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 5H).

Ejemplo 57-67: Ácido

1-[(6-[(2-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]3-azetidincarboxílico

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

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 6,73-6,87 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,10-4,29 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,34-3,49 (m, 1H), 2,57-2,81 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 5H), 1,67-1,82 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,41$  Hz, 3H).

35 Ejemplo 57-68: Ácido

1-[(6-[(6-isobutil-4-(trifluorometil)-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,14-4,29 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,77 (d,  $J = 7,32$  Hz, 2H), 2,71-2,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 1H), 0,94 (d,  $J = 6,59$  Hz, 6H).

Ejemplo 57-69: Ácido

45 1-[(6-[(4-cloro-6-isobutil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

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

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,42$  Hz, 1H), 6,89 (dd,  $J = 8,42$ , 2,56 Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,66 (d,  $J = 7,32$  Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 0,93 (d,  $J = 6,77$  Hz, 6H).

Ejemplo 57-83: Ácido

1-[(6-[(4-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,27 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,09-4,28 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 4H), 2,15-2,32 (m, 5H), 1,65-1,83 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3H).

Ejemplo 57-86: Ácido 1-[(1-etil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil]-3-azetidincarboxílico

TLC: Rf 0,29 (cloroformo:metanol, amonio acuoso = 20:5:1);

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 7,08-7,27 (m, 5H), 6,74 (dd,  $J = 8,60$ , 2,70 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 2,70$  Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,60-2,77 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,09 (t,  $J = 7,41$  Hz, 3H).

65

Ejemplo 57-87: Ácido 1-({[6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-etil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico

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

5 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 8,60, 2,70 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 4,07-4,24 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,33-3,46 (m, 1H), 2,63-2,79 (m, 6H), 2,15-2,26 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

[Ejemplos biológicos]

10 Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se confirmaron mediante los ejemplos biológicos siguientes. Todas las operaciones se llevaron a cabo mediante métodos convencionales preparando células con elevada expresión génica basadas en las técnicas fundamentales de ingeniería genética. Asimismo, los métodos de medición en la presente invención para evaluar los compuestos de la presente invención han mejorado en cuanto a métodos de medición, precisión de la medición y/o sensibilidad de la medición. Los detalles se describen más adelante. La preparación de la preparación histológica también se llevó a cabo mediante métodos convencionales en base a las técnicas fundamentales de ingeniería genética con una modificación adecuada.

20 Ejemplo biológico 1: Medición de la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención al unirse a [<sup>3</sup>H]-PhS1Pto EDG-6

[Método experimental]

25 Usando la fracción de membrana celular de una célula de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresa 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 introdujeron 80 µl de una solución de vehículo (DMSO) diluido con 2 x tampón de unión (100 mmol/l) Tris pH 7,5, NaCl 200 mM, NaF 30 mM, 1 % de BSA) o una solución de ligando que tiene una concentración dos veces mayor y 40 µl de 10 nmol/l de [<sup>3</sup>H]- PhSIP (5,5,6,6,-tetratritioesfingosina-1-fosfato, que se preparó del siguiente modo: Un compuesto (anti-7: (4S)-4-[(1S,2R)-1-(benciloxi)-2-hidroxihexadec-3-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolizin-3-carboxilato de terc-butilo) preparado de acuerdo con el método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 38(34), 6027-6030 (1997)) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo en tetrahidrofurano en presencia de hexametildisilamida potásica, para proteger de este modo el grupo hidroxilo. Después, se trató en una solución de cloruro de hidrógeno/metanol para desbloquear el grupo acetona. El compuesto obtenido de este 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 después se oxidó con ácido m-cloroperbenzoico. Después, se hizo reaccionar en presencia del catalizador ASCA-2 (fabricado por N.E. CHEMCAT CORPORATION, 4,5 % de paladio-0,5 % de catalizador de platino sobre carbón activado, véase, Fine Chemical, 1 de octubre de 2002, páginas 5 a 14) en metanol en atmósfera de tritio. El compuesto obtenido se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4N/1,4-dioxano en cloruro de metileno para obtener de este modo el compuesto deseado). Además, se añadieron 40 µl de la solución de la fracción de membrana y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró mediante aspiración con un UNIFILTER de 96 pocillos. Se lavó con 50 ml de un tampón de lavado (50 mmol/l Tris pH 7,5, 0,5 % de BSA) tres veces al día y se secó a 60 °C durante 45 minutos. Después, se añadieron 50 µl/pocillo de MicroScint 20 y la placa se cubrió con TopSeal-P. Después, la radiactividad se midió con TopCount (fabricado por Perkin Elmer Inc.).

45 Resultados:

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades inhibidoras sobre la unión de [<sup>3</sup>H]-PhS1P a EDG-6.

Ejemplo biológico 2: Recuento del número de linfocitos en sangre

[Método experimental]

55 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratones BALB/c macho o ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratorios Inc., Japón), de 6 semanas de edad en el momento del uso). De 4 a 72 horas después de la administración se extrajo sangre de la aorta abdominal con anestesia con 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 de multifinalidad (SF-3000, fabricado por Sysmex Corporation). La evaluación se realizó estableciendo el recuento medio de células sanguíneas en un grupo al que se administró vehículo (grupo de vehículo) como 100 % y calculando el porcentaje de vehículo con el recuento medio de células sanguíneas del grupo al que se ha administrado cada compuesto de ensayo. En base a las dosis del compuesto de ensayo y los porcentajes de vehículo con las dosis, la dosis del compuesto necesaria para disminuir el recuento de células sanguíneas al 50 % se calculó como la DE<sub>50</sub>.

## [Resultados]

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

Ejemplo biológico 3: Evaluación de una actividad agonista contra EDG del compuesto de la presente invención monitorizando los cambios en la concentración del ion calcio intracelular  $[Ca^{2+}]_i$

## [Método experimental]

Células CHO que sobreexpresan el gen de EDG-1, EDG-3, EDG-5, o EDG-8 humano se cultivaron en medio F12 de Ham (fabricado por GibcoBRL) que contiene 10 % de FBS (suero bovino fetal), penicilina/estreptomicina, y blasticidina ( $\mu\text{g/ml}$ ). Las células cultivadas se incubaron en una solución 5  $\mu\text{M}$  de Fura2-AM (medio F12 de Ham, con 10 % de FBS, HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecida 2,5 mM) a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar una vez con la solución de Hanks que contiene HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecida 2,5 mM), la placa se empapó con la misma solución. Después, la placa se fijó en un sistema de detección de fármacos fluorescente (FDSS 6000; Hamamatsu Photonics K. K.) y la concentración de calcio intracelular se midió sin estimulación durante 30 segundos. Un compuesto de ensayo (concentración final: 1 nM a 10  $\mu\text{M}$ , dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadió S1P (concentración final 100 nM) 15 minutos después. Después, el incremento en la concentración de ion calcio intracelular se midió antes y después de la adición de S1P a intervalos de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 500 nm).

La actividad agonista del compuesto contra cada EDG se determinó usando el valor pico debido a la estimulación con S1P en un pocillo con DMSO como sustituto para el compuesto evaluado como un valor control (A), comparando el valor antes de la adición del compuesto evaluado con el mayor valor (B) en la proporción fluorescente tras la adición y calculando la proporción de incremento (%) en la concentración de iones calcio intracelular  $[Ca^{2+}]_i$  como una proporción de incremento (%) =  $(B/A) \times 100$ . Las proporciones de incremento del compuesto a concentraciones individuales se determinaron y se calculó el valor de la  $CE_{50}$ .

## [Resultados]

Se observó que los compuestos de la presente invención mostraban una acción agonista contra EDG-1. Por ejemplo, Los valores de  $CE_{50}$  de los compuestos preparados en el Ejemplo 27-7 y el ejemplo de preparación 37 fueron 0.7 nmol/l y 1,0 nmol/l respectivamente.

Ejemplo biológico 4: Modelo de ratón de dermatitis causada por la aplicación continua de hapteno:

## [Método experimental]

Una solución al 1% (peso/volumen) de 4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (abreviada en lo sucesivo en el presente documento como "oxalon") se aplicó (20  $\mu\text{l}$ ) a una aurícula de una oreja (derecha, ambos lados) de ratones (macho BALB/c) para realizar la sensibilización primaria. Siete días después de la sensibilización se aplicó una solución de oxalon al 1% (peso/v) (20  $\mu\text{l}$ ) en el pabellón auricular para provocación (Día 0). El mismo procedimiento que el día 0 se repitió los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, y 16. Un compuesto de ensayo se disolvió en un vehículo y después se administró por vía oral o se aplicó a ambos lados de la oreja derecha (20  $\mu\text{l}$ ) antes de la aplicación de oxalon. Al grupo control solo se aplicó el vehículo. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de oxalon se midió el espesor del pabellón auricular del ratón con CO LTD.) como indicación de la eficacia en el modelo de ratón de dermatitis inducida mediante la aplicación continua de hapteno.

Ejemplo biológico 5: Modelo de artritis inducido por adyuvante [Método experimental]

Se realizó la evaluación en ratas Lewis de 7 semanas de edad, machos o hembras. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de las ratas se inyectaron 500  $\mu\text{g}$ /rata de suspensión de células de Mycobacterium butyricum secas (Difco) que se usó como adyuvante en parafina líquida por vía subcutánea en la almohadilla del pié trasero izquierdo de cada rata, de modo que se produjo un modelo de artritis inducida por adyuvante. Comparando un grupo de ensayo, al que se administró al que se administró el compuesto de ensayo por vía oral, con un grupo control, al que no se administró compuesto de ensayo, se midieron los efectos terapéuticos o preventivos.

Ejemplo biológico 6: Modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)

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

## [Método experimental]

5 Células muertas de Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, nº cat. 231141) se suspendieron en agua destilada para inyectables para disolver la MPB (proteína básica de mielina; SIGMA, Cat No. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerta: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (adyuvante completo de Freund, CHEMICON, Cat No. AR001) para preparar de este modo una emulsión. Ratas LEW/CrIcrIj hembra (Charles River Laboratories, Japón). Inc., de 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) fueron sensibilizadas con antígeno mediante una única inyección subcutánea (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho con ligera anestesia con éter, induciendo de este modo los síntomas de encefalomiелitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como el día 0.

15 Los síntomas de EAE de las ratas se observaron todos los días desde el día 8 al día 20 y se evaluaron en base a los criterios siguientes: : relajación de la cola: 1 punto, parálisis incompleta de las extremidades traseras: 1 punto, parálisis completa de las extremidades traseras: otro punto, e incontinencia: 1 punto, La puntuación máxima fue de 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

20 Usando una solución de MC al 0,5 % (0,5 % peso/v% de metilcelulosa 400 cp, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., nº cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró a la fuerza por vía oral en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde el día 9 antes de la sensibilización al día 19. A un grupo control se administró por vía oral la misma cantidad de 0,5 % de solución de MC una vez al día durante el mismo periodo. El peso del cuerpo se midió todos los días desde el día 9 y la dosis se determinó en base al peso corporal cada día.

## [Resultados]

25 La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó comparando el grupo de ensayo, al que se administró el compuesto de ensayo por vía oral, con el grupo control, al que se administró solo vehículo por vía oral, En este periodo de administración el compuesto preparado en el ejemplo de preparación 37 inhibió casi por completo el desarrollo de síntomas a una dosis oral de 0,3 mg/kg.

30 (Caso 2) Administración del compuesto de la presente invención desde inmediatamente antes de los síntomas

## [Método experimental]

35 Células de Mycobacterium tuberculosis muertas (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, nº de Cat. 231141) se suspendió en agua destilada para inyectables para disolver la MBP (proteína básica de mielina; SIGMA, Cat No. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerta: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml). Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (adyuvante completo de Freund, CHEMICON, Cat No. AR001) para preparar de este modo una emulsión. Ratas LEW/CrIcrIj hembra (Charles River Laboratories, Japón). Inc., de 6 semanas de edad en el momento de la adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) fueron sensibilizadas con antígeno mediante una única inyección subcutánea (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho con ligera anestesia con éter, induciendo de este modo los síntomas de encefalomiелitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como el día 0.

45 Los síntomas de EAE de las ratas se observaron todos los días desde el día 7 al día 20 y se evaluaron en base a los criterios siguientes: relajación de la cola: 1 punto, parálisis incompleta de las extremidades traseras: 1 punto, parálisis completa de las extremidades traseras: otro punto, e incontinencia: 1 punto, La puntuación máxima fue de 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

50 Usando una solución de MC al 0,5 % (0,5 % peso/v% de metilcelulosa 400 cp, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., nº cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró a la fuerza por vía oral en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde el día 9 antes de la sensibilización al día 19. A un grupo control se administró por vía oral la misma cantidad de 0,5 % de solución de MC una vez al día durante el mismo periodo. El peso del cuerpo se midió todos los días desde el día 9 y la dosis se determinó en base al peso corporal cada día.

## [Resultados]

60 La eficacia del compuesto de ensayo se evaluó comparando el grupo de ensayo, al que se administró el compuesto de ensayo por vía oral, con el grupo control, al que se administró solo vehículo por vía oral, En este periodo de administración el compuesto preparado en el ejemplo de preparación 37 inhibió casi por completo el desarrollo de síntomas a una dosis oral de 0,3 mg/kg.

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

## [Método experimental]

5 Mycobacterium tuberculosis muerta (M. tuberculosis H37 Ra, Difco, nº de Cat. 231141) se suspendió en agua destilada para inyectables para disolver la MBP (proteína básica de la mielina, SIGMA, Nº de Cat. M-2295) (Mycobacterium tuberculosis muerta: 1000 µg/ml, MBP: 60 µg/ml) Esta solución se mezcló con una cantidad equivalente de FCA (adyuvante completo de Freund CHEMICON, nº cat. Cat No. AR001) para preparar de este modo una emulsión. Ratas hembra LEW/CrIj (Charles River Laboratories, Japón). Inc., de 6 semanas de edad en el momento de adquisición, 7 semanas de edad en el momento de la sensibilización) se sensibilizaron al antígeno mediante una única inyección subcutánea (0,1 ml/rata) de la emulsión en la almohadilla del pie derecho con una ligera anestesia con éter de modo que se inducen los síntomas de encefalitis alérgica experimental. El día de la sensibilización se definió como el día 0.

10 Los síntomas de EAE de las ratas se observaron todos los días desde el día 10 al día 20 y se evaluaron en base a los criterios siguientes: relajación de la cola: 1 punto, parálisis incompleta de las extremidades traseras: 1 punto, parálisis completa de las extremidades traseras: otro punto, e incontinencia: 1 punto, La puntuación máxima fue de 4 puntos. La muerte fue 5 puntos.

15 Usando una solución de MC al 0,5 % (0,5 % peso/v% de metilcelulosa 400 cp, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., nº cat. 133-14255) como vehículo, el compuesto de ensayo se administró a la fuerza por vía oral en una cantidad de 5 ml/kg una vez al día desde el día 11 o día 12 al día 19 todas las ratas desarrollaron síntomas de EAE. Aun grupo control se administró por vía oral la misma cantidad de 0,5 % de solución de MC una vez al día durante el mismo periodo. El peso corporal se midió todos los días desde el día 10 y la dosis se determinó en base al peso corporal cada día.

[Resultados]

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

Ejemplo biológico 7: Evaluación de la cardiotoxicidad (bradicardia)

[Método experimental]

30 Se insertó un catéter en la vena yugular y la arteria carótida (o la vena femoral y la arteria femoral) de mamíferos (por ejemplo, rata SD y un conejo). La punta de la cánula arterial se conectó a un transductor de presión (DX-100, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.), de modo que se midió la presión arterial a través de un amplificador de presión (AP-641G, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.) y se midió la frecuencia cardíaca a través de una unidad medidora de la frecuencia cardíaca instantánea (AT-601G, fabricado por NIHON KOHDEN CORP.), respectivamente.

35 Alternativamente, la frecuencia cardíaca se midió con un electrocardiograma. se indujo en anestesia o en alerta tras despertarse, el compuesto de ensayo se administró por vía intravenosa o se administró por vía oral. Después, se midieron los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

40 [Resultados]

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

45 Cuando los valores de DE50 tras 24 horas tras la administración del compuesto de ensayo a una dosis determinada mediante el método de acuerdo con el ejemplo biológico 2 se definieron como Cmg/kg y la dosis se determinó mediante el método de acuerdo con este ejemplo biológico, a la cual la frecuencia cardíaca disminuyó en un 20 %, se definió como D<sub>A</sub> mg/kg, la proporción (D<sub>A</sub>/C) se puede definir como un índice de seguridad (A) (IS<sub>A</sub> índice de seguridad A) del compuesto.

Ejemplo biológico 8: Evaluación de la seguridad del compuesto de la presente invención

[Método experimental]

55 El compuesto de la presente invención se administró por fuerza por vía oral a través de una sonda hasta 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 diseccionó a las ratas el día después de finalizar la administración y se midieron los pesos de diversos órganos, se realizaron ensayo histopatológico, ensayo hematológico y ensayo bioquímico en sangre.

60 [Resultados]

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

65 Cuando los valores de DE50 tras 24 horas tras la administración del compuesto de ensayo a una dosis determinada mediante el método de acuerdo con el ejemplo biológico 2 se definieron como Cmg/kg y la dosis se determinó



mediante el método de acuerdo con este ejemplo biológico, donde el peso del hígado aumentó significativamente, se definió como  $D_B$  mg/kg, la proporción ( $D_B/C$ ) se puede definir como un índice de seguridad (IS, índice de seguridad B) del compuesto.

## 5 Ejemplos de formulación

Los ejemplos de formulación que se pueden llevar a cabo en la presente invención se muestran a continuación. Ejemplo de Formulación 1

10 Ácido 1-[[1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico (100 g) carboximetilcelulosa cálcica (disgregante: 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0g) y celulosa microcristalina (870 g) se mezclaron de un modo convencional. se pinzaron para obtener 10.000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del principio activo.

## 15 Ejemplo de Formulación 2

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) se mezclaron de un modo convencional. Después, 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 esterilizaron en autoclave para obtener 10.000 ampollas que contienen 10 mg del principio activo.

## [Aplicabilidad industrial]

El compuesto de la presente invención se puede aplicar a las siguientes sustancias farmacéuticas.

25 El compuesto de la presente invención tiene una capacidad para unirse al receptor de SIP (en particular, EDG-1, EDG-6, y/o EDG-8). De acuerdo con ello, el compuesto es útil como agente de prevención y/o de tratamiento para mamíferos (por ejemplo, animales humanos o no humanos, tal como un simio, ovinos, bovino, equino, canino, felino, leporino, ratas, y ratones), en rechazo a trasplantes. anulación del órgano transplantado, enfermedad del injerto contra el huésped (por ejemplo, enfermedades de injerto contra huésped provocadas aguda durante el trasplante de médula ósea y similares), 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 grave, distrofia muscular, y esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, enfermedad del polen, alergias alimentarias, psora, y alergias a fármacos (por ejemplo, anestésicos como la lidocaína), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, vena varicosa, tal como hemorroides, fisura anal o fístula anal, disección de aneurisma de la aorta o septicemia, angitis, nefritis, neumonía, y hepatitis activa crónica), enfermedad respiratoria (por ejemplo, fibrosis pulmonar, asma, y neumonía intersticial), enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas (por ejemplo, diabetes de tipo 1), enfermedad del sistema circulatorio (por ejemplo, trastornos de reperfusión por isquemia, arteriosclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, neuropatía diabética, insuficiencia cardíaca aguda, y angina), varios trastornos edematosos desarrollados por hipermeabilidad sanguínea (por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, CID (coagulación intravascular diseminada), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, e insuficiencia de múltiples órganos), traumatismo (por ejemplo, escaras y quemaduras), osteoporosis, hepatitis crónica, fibrosis tal como fibrosis hepática, insuficiencia renal crónica, esclerosis glomerulosa renal, infecciones, úlcera, linfoma, tumor maligno (por ejemplo, cáncer). leucemia, embolia cerebral, anomalía isquémica de varios órganos, shock con incompatibilidad sanguínea durante la transfusión de sangre, enfermedad genética, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, enfermedad de Alzheimer, y esclerosis lateral amiotrófica). y similares.

## 50 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico de difracción en polvo de rayos X de un compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 48.

55 La Fig. 2 es un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto preparado en el Ejemplo de preparación 48.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 1-({6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-({6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-({6-[2-(4-isopropilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{(2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 10 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-({1-cloro-6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{1-(4-fluorobencil)ciclopropil}metoxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 15 1-[(6-{{(2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil}oxi)}-3-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 20 Clorhidrato de ácido 1-({6-[2-(4-isopropilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico  
 Ácido 1-[(6-{{(2R)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-({1-cloro-6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{1-(4-fluorobencil)ciclopropil}metoxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 25 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-({6-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 30 Ácido 1-({6-[4-(4-clorofenil)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 Clorhidrato de ácido  
 1-({6-[3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico  
 Clorhidrato de ácido  
 35 1-[(6-{{1-(4-clorobencil)ciclopropil}metoxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Clorhidrato de ácido  
 1-[(6-{{(2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenil}oxi)}1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Clorhidrato de ácido 1-({6-[4-(4-fluorofenil)butoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 1-[(6-{{(2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidincarboxilato de metilo,  
 40 1-[(6-{{(2E)-2-(4-fluorobencil)butil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{(2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidincarboxilato de metilo,  
 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-{{1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 45 1-{{1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalenil}metil)-3-azetidincarboxilato de metilo,  
 1-{{1-cloro-6-{{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil}oxi)}-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-({6-[2-(4-fluorofenoxi)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-({6-[2-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 50 1-({6-[[4-isobutil-1,3-oxazol-2-il]metoxi]}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-({6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-({6-[3-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 1-({6-[3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]}-2-(4-fluorobencil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo,  
 55 Ácido  
 1-[(6-{{(2E)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-enil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-2-(4-fluorobencil)butil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2R)-2-(4-fluorobencil)-3-metilbutil}oxi)}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 60 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]-azetidina-3-carboxílico  
 Ácido 1-{{1-cloro-6-(3-ciclohexilpropoxi)-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-{{1-cloro-6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil)-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil}oxi)}-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-[(6-{{(2E)-2-(4-fluorofenoxi)etoxi]}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 65 Ácido 1-[(6-{{(2E)-2-(4-fluorofenoxi)propoxi]}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[4-isobutil-1,3-oxazol-2-il]metoxi]}1-metil-3,4-dihidronaftalenil-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,

- Ácido 1-{{6-[3-(4-metoxifenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-{{{6-[[{(2E)-3-(4-fluorofenoxi)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil]azetidina-3-carboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidina-3-carboxílico,  
 5 Ácido 1-{{{1-(1-cloro-6-[[{(2S)-3-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[2-(2-metoxi-6-propil-3-piridinil)metoxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[5-hidroxi-2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[3-hidroxi-2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-1-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[2-(2-hidroxi-3-fenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 10 Ácido 1-{{6-[3-(4-fluorofenil)-2-metoxipropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[2-(4-fluorobencil)-3-metoxipropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{{1-[[{(2S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico.  
 Ácido 1-{{6-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxi]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 15 Ácido 1-{{6-[3-(4-clorofenil)-3-metoxipropoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-cloro-6-[3-(4,4-difluorociclohexil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 sodio,  
 1-{{6-[[6-isobutil-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxilato sódico,  
 Ácido 1-{{6-[[2-isobutil-6-metoxi-4-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 20 Ácido 1-{{6-[[5-cloro-6-isobutil-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[2-metoxi-6-propil-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido  
 1-[[{(6-[[6-isobutil-4-(trifluorometil)-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[4-cloro-6-isobutil-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 25 Ácido 1-{{6-[[4-metoxi-6-propil-3-piridinil]metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{1-etil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-etil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico  
 Ácido 1-{{6-hidroxi-7-(2-metoxi-4-propilbencil)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[4-ciclohexil-2-metoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 30 Ácido 1-[[{(6-[[4-(ciclobutiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[[{(6-[[4-(ciclohexiloxi)-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico.  
 Ácido 1-{{6-[[2-ciano-4-isopropoxibencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 35 Ácido 1-[[{(6-[[{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1,5-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[[{(6-[[4-isobutil-2-(metilsulfonil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[[{(6-[[4-isopropoxi-2-(metilsulfonil)bencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-{{6-[[2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-1,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[[{(6-[[{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-1,7-dimetil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 40 Ácido 1-[[{(6-[[{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 Ácido 1-[[{(6-[[{(2S)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropil]oxi]-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico,  
 45 Ácido 1-{{7-metoxi-6-[[2-metoxi-4-propilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico, y  
 ácido 1-{{6-(benciloxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil]-3-azetidincarboxílico

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

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como agonista de EDG-1.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento del rechazo de un trasplante de riñón, hígado corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedades del colágeno: 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.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como agente inmunosupresor y/o un agente causante de linfopenia.

6. El compuesto descrito en la reivindicación 1, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento del rechazo de un trasplante de riñón, hígado corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de médula ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedades del colágeno: 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. El compuesto descrito en la reivindicación 1, una sal del mismo, una forma N-óxido del mismo; un solvato del mismo, o un profármaco del mismo para la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente causante de linfopenia.

5

Fig.1

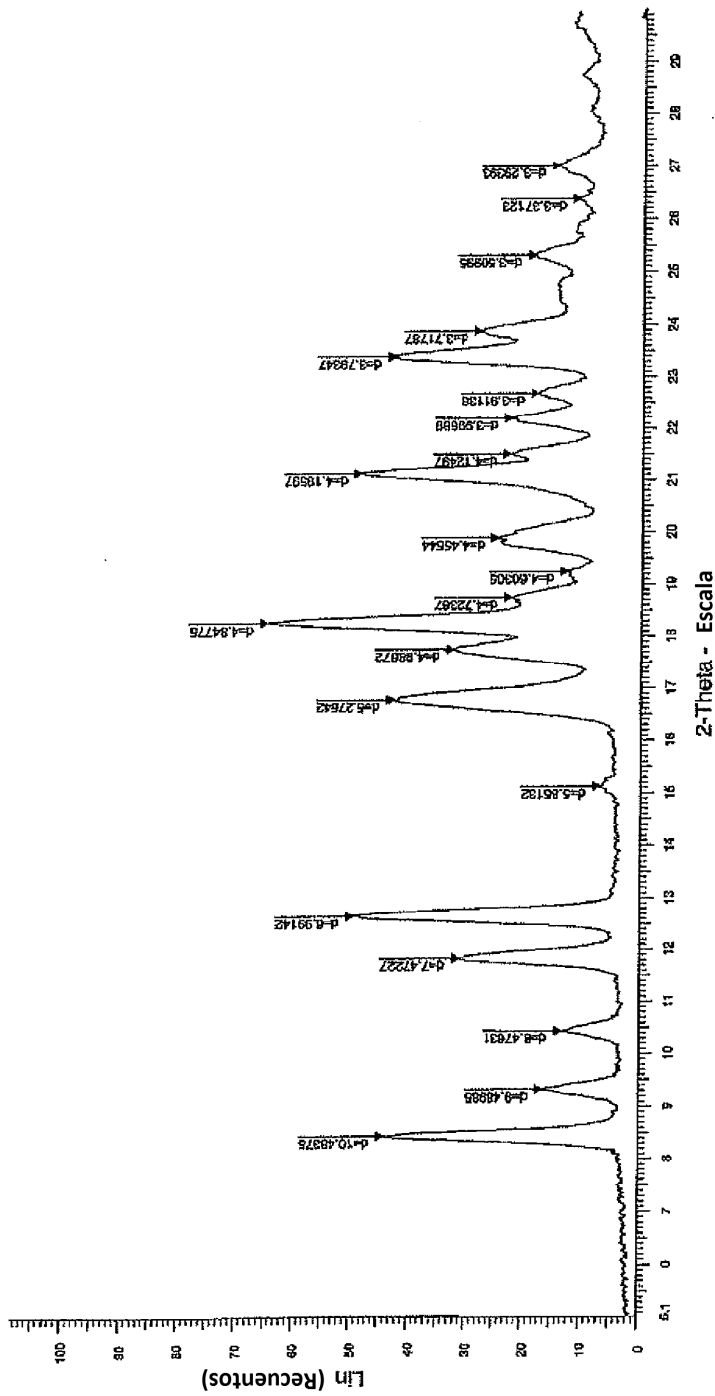


Fig.2

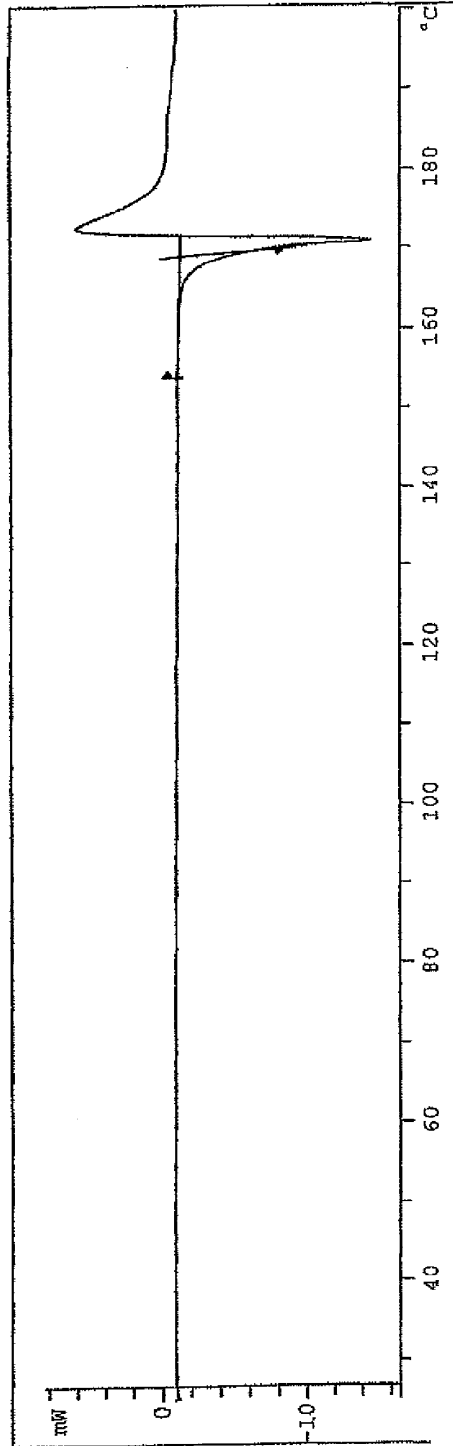


Fig.3

