

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 117**

51 Int. Cl.:

C07C 229/14	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07C 229/22	(2006.01)	A61K 31/472	(2006.01)
C07C 229/36	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
C07C 233/47	(2006.01)		
C07C 255/16	(2006.01)		
C07C 255/41	(2006.01)		
C07C 271/22	(2006.01)		
C07D 205/04	(2006.01)		
C07D 211/04	(2006.01)		
C07D 217/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2004 E 04772717 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1661881**

54 Título: **Compuesto capaz de unirse a receptor SIP y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

29.08.2003 JP 2003306088
 02.04.2004 JP 2004110573
 08.06.2004 JP 2004169958
 05.07.2004 JP 2004198523

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2015

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:

NAKADE, SHINJI;
MIZUNO, HIROTAKA;
ONO, TAKEJI;
MINAMI, MASASHI;
SAGA, HIROSHI;
HAGIYA, HIROSHI;
KOMIYA, TAKAKI;
HABASHITA, HIROMU;
KURATA, HARUTO;
OHTSUKI, KAZUHIRO y
KUSUMI, KENSUKE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 527 117 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto capaz de unirse a receptor SIP y uso farmacéutico del mismo

5 **Campo técnico**

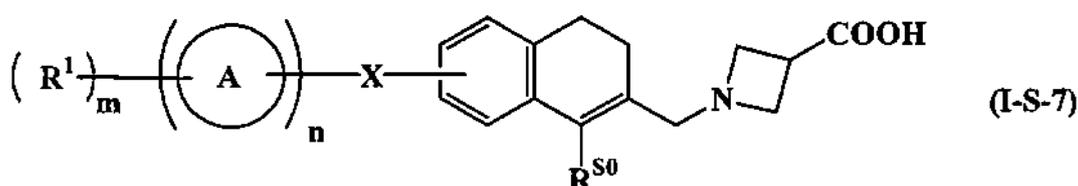
La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de unirse al receptor de esfingosina-1-fosfato (en lo sucesivo citado en algunos casos como SIP) que es útil como medicamento, y un medicamento que contiene al mismo como principio activo.

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

- (1) un compuesto que tiene la capacidad de unirse a un receptor de SIP (en particular, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG-6);
 (2) un medicamento que contiene al compuesto como principio activo;
 (3) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-S-7):

15



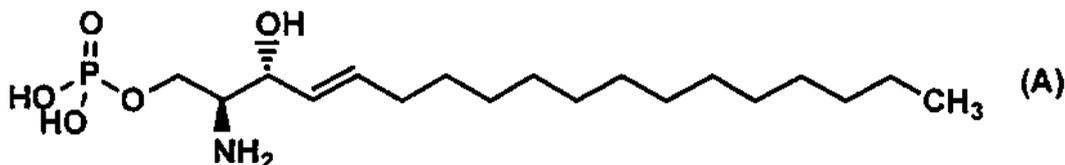
donde todos los símbolos tienen los mismos significados como se describen más adelante; una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo; y

- (4) un medicamento que contiene el compuesto representado por la fórmula (I-S-7), una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo como principio activo.

20

Técnica antecedente

- 25 La esfingosina-1-fosfato (S1P) que tiene la fórmula estructural representada por la fórmula (A) es un lípido que se produce por la producción metabólica intracelular de esfingolípidos o la acción extracelular de de esfingosina cinasa secretoria. Se indica que S1P actúa como un mensajero intracelular y extracelular (Biochem. Pharm., 58, 201 (1999)).



- 30 Como receptores de S1P, se conoce a EDG-1 que es un receptor acoplado a proteína G y sus moléculas análogas, EDG-3, EDG5, EDG-6 y EDG-8 (también llamados S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅, respectivamente). Se llaman familia de receptor de EDG junto con EDG-2, EDG-4 y EDG-7 que son receptores de ácido lisofosfatídico (LPA). Los receptores SIP se unen a S1P y suministran señales en las células a través de la proteína G acoplada con los receptores. Gs, Gi, Gq y G_{12/13} se conocen como proteínas G a las que pueden acoplarse el receptor de SIP, y se considera que el receptor se relaciona a respuestas tales como un aumento en la proliferación celular, supresión de la proliferación celular, inducción de la quimiotaxis celular e inhibición de la quimiotaxis celular.

35

- Como acción biológica de SIP, se conocen experimentos *in vitro* de inhibición de la migración de células musculares lisas o células cancerosas, agregación plaquetaria, inducción de quimiotaxis celular, inhibición de quimiotaxis celular y similares, y como resultados de experimentos *in vivo*, se sabe que SIP muestra efectos de control de la presión sanguínea, promoción de la angiogénesis, reducción del flujo sanguíneo renal, inhibición de la fibrosis pulmonar, promoción del alojamiento de linfocitos en los órganos linfáticos y similares. Se considera que estos varios efectos fisiológicos están mediados por receptores de S1P que existen en la membrana celular. Sin embargo, se han esclarecido de manera escasa algunos casos cuyos subtipos de receptores SIP median estos efectos en la práctica.

45

- Recientemente, a partir del estudio en ratones *knock-out* en EDG-1, se indica que SIP induce angiogénesis a través de EDG-1 (Yujing Liu, et al., J. Clin. Invest., 106, 951 (2000)). Por lo tanto, se sugiere que se usa agonista de EDG-1 como agente para el tratamiento de enfermedades causadas por angioplastia. Por ejemplo, se usa como agente par ala prevención y/o tratamiento de enfermedades arteriales periféricas, tales como arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante,, enfermedad de Buerger o neuropatía diabética; venas varicosas, tales como hemorroides, fisuras anales, fistulas anales, aneurisma diseccionado de la aorta, septicemia, enfermedades inflamatorias, tales como angiitis, nefritis o neumonía, varias enfermedades edematosas causadas por isquemia de varios órganos o

50

aumento de la permeabilidad sanguínea, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, angina, CID (coagulación intravascular diseminada), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva o fallo multiorgánico. Adicionalmente, se usa como agente para acentuar la curación de heridas en la córnea, piel, órganos digestivos y similares, por ejemplo, un agente para la prevención y/o tratamiento de escaras, quemaduras, colitis ulcerosa crónica o enfermedad de Crohn. Además, se usa como activador preoperativo, postoperativo y/o pronóstico para los vasos sanguíneos que acompaña al trasplante de varios órganos, por ejemplo, como activador de la adhesión de órganos trasplantados, tales como trasplante de órganos, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado.

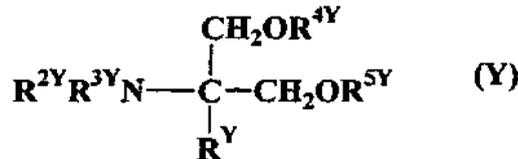
A diferencia de otros receptores de EDG, por otra parte, EDG-6 se localiza y se expresa con fuerza en células de los sistemas hematopoyético y linfático, incluyendo el bazo, leucocitos, glándulas linfáticas, timo, médula ósea, pulmón y similares, lo que sugiere la posibilidad de estar estrechamente relacionado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

Además, se sabe que el polipéptido de EDG-6 o su homólogo está involucrado con la inmunomodulación, antiinflamación y similares, lo que da lugar a la usabilidad potencial de estas sustancias en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

Por consiguiente, parece que los fármacos que actúan contra EDG-6 son útiles como agentes preventivos y/o remedios para el rechazo de trasplantes, rechazo de un órgano trasplantado, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

Se sabe que el clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-1,3-propanodiol (Nº de registro de CAS 162359-56-0, en lo sucesivo citado como "FTY720") que tiene una estructura similar a esfingosina tiene un efecto inmunosupresor. Sin embargo, la molécula diana del mismo ha permanecido desconocida durante un largo periodo de tiempo. Recientemente, se ha aclarado que FTY720 se fosforila *in vivo* y FTY720 fosforilado se une a un receptor SIP (véase Science, 296, 346 (2002); y J. Biol. Chem., 277, 21453 (2002)). Como resultado de estudios detallados, se ha descubierto que FTY720 fosforilado se une a múltiples subtipos de receptores de SP1, es decir, EDG-1, EDG-3, EDG-6 y EDG-8.

FTY720 es un compuesto de 2-amino-1,3-propanodiol representado por la fórmula (Y):



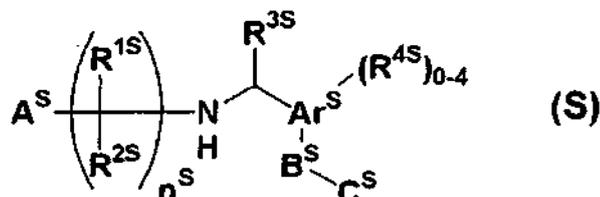
donde R^Y representa una cadena de carbono lineal o ramificada que puede tener un sustituyente o sustituyentes arilo que pueden tener un sustituyente o sustituyentes cicloalquilo que puede tener un sustituyente o sustituyentes, etc; y R^{2Y}, R^{3Y}, R^{4Y} y R^{5Y} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo, aralquilo, acilo o alcoxicarbonilo (solo se han extraído partes de las definiciones de los símbolos necesarias). Se divulga que estos compuestos son útiles como inmunosupresores (véase el documento WO 94/008943).

Como resultado de un ensayo clínico reciente con FTY720 en trasplante de riñón humano, se ha comunicado que FTY720 tiene el efecto de disminuir de manera significativa la frecuencia de incidencia de rechazo agudo. Se ha descubierto que FTY720 ejerce el efecto principal de reducir el recuento de leucocitos en la sangre periférica sin suprimir la proliferación o activación, la función de memoria y la capacidad para reconocer un material exógeno en la infección viral de linfocitos. Por lo tanto, se indica que FTY720 es útil para tratar enfermedades, tales como el rechazo de trasplantes.

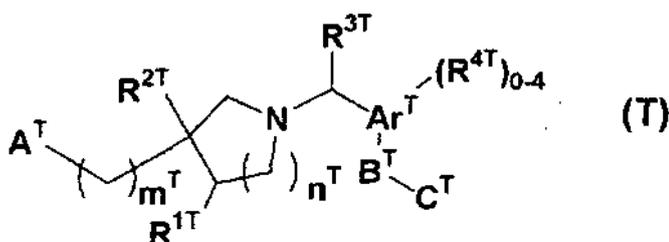
Sin embargo, también se ha comunicado que FTY720 tiene el efecto secundario de causar braquicardia después de la administración (J. Am. Soc. Nephrol., 13, 1073 (2002)). Por lo tanto, debe prestarse especial atención cuando se use. Por consiguiente, se ha necesitado un fármaco extremadamente seguro que muestre un elevado efecto terapéutico y tenga pocos efectos secundarios.

Recientemente, se ha comunicado que un agonista de EDG-1 es útil como inmunosupresor. Sin embargo, no se ha afirmado aún que un agonista o antagonista de EDG-6 sea útil como inmunosupresor (véase el documento WO 03/061567).

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

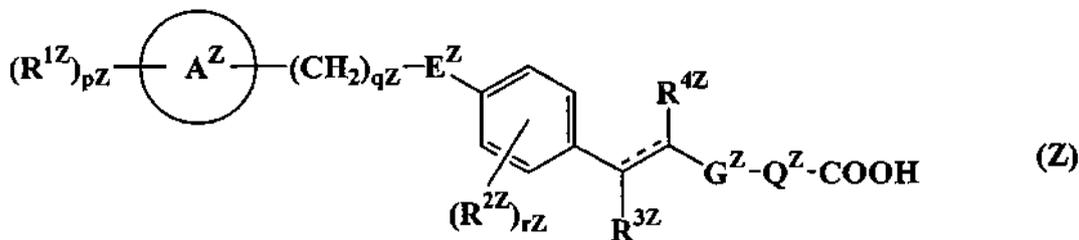


5 donde Ar^S representa fenilo o naftilo; A^S representa carboxi, etc.; n^S representa 2, 3 o 4; cada uno de R^{1S} y R^{2S} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-6 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; R^{3S} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 hidroxilo o átomos de halógeno; cada R^{4S} representa independientemente hidroxilo, un átomo de halógeno, carboxi, etc.; C^S representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, etc. o C^S es nulo; y B^S representa fenilo, alquilo C5-16, etc. (solo se extraen las partes
10 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):



15 donde Ar^T representa fenilo o naftilo; A^T representa carboxi, etc.; m^T representa 0 o 1; n^T representa 0 o 1; R^{1T} y R^{2T} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-4 o fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, etc.; R^{3T} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 que puede estar sustituido con hidroxilo o un átomo de halógeno, etc.; cada R^{4T} representa independientemente un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-3, etc.; C^T representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, fenilo, etc. o C^T es nulo; y B^T representa fenilo, alquilo C5-16, etc. (solo se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos);
20 un sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un hidrato del mismo son útiles como agonistas de EDG-1 (véanse los documentos WO 03/062248 y WO 03/062252).

25 También, como un agonista de EDG-1, se conoce un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (Z):



30 donde R^{1Z} representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; el anillo A^Z representa un grupo carbocíclico monocíclico C5-7 o un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contienen uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre; E^Z representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR^{6Z}-, en donde R^{6Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R^{2Z} representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; R^{3Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R^{4Z} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8 o R^{2Z} y R^{4Z} pueden tomarse juntos para formar -CH₂CH₂- o -CH=CH-; G^Z representa -CONR^{7Z}-, -NR^{7Z}CO-, -SO₂NR^{7Z}-, -NR^{7Z}SO₂-, -CH₂NR^{7Z}- o -NR^{7Z}CH₂-, en el que R^{7Z} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8 o similares; Q^Z representa alquilenilo C1-4 o similares; p^Z representa 0 o un entero de 1 a 5; q^Z representa un entero de 4 a 6; r^Z representa 0 o un número entero de 1 a 4; --- representa un enlace sencillo o un doble enlace, un profármaco

del mismo o una sal no tóxica del mismo (WO 02/092068).

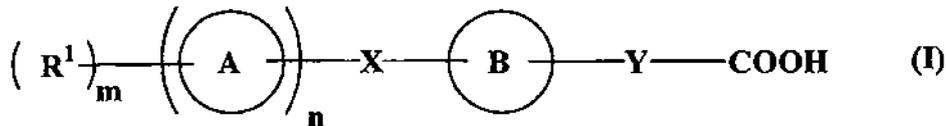
El documento WO 03/062252 se refiere a compuestos que son agonistas del receptor de EDG.

5 **Divulgación de la presente invención**

Los inmunosupresores son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y/o rechazo de trasplantes. Sin embargo, se sabe que muchos inmunosupresores usados actualmente tienen efectos secundarios graves con una frecuencia considerablemente elevada. Adicionalmente, padecen una reducción en sus efectos en un corto periodo de tiempo. Se teme que FTY720, tal como se describe anteriormente también se ve afectado por una enzima metabólica. Además, se ha comunicado que FTY720 de hecho muestra efectos secundarios incluyendo braquicardia en ensayos clínicos. Por lo tanto, se ha necesitado urgentemente desarrollar un fármaco que muestre un efecto farmacológico prolongado, que muestre pocos efectos secundarios, que muestre una elevada seguridad y que no se vea nunca afectado por enzimas metabólicas.

Como resultado de estudios intensivos con los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) útiles como medicinas, los presentes inventores descubrieron de manera inesperada que los compuestos de la presente invención tienen una capacidad fuerte de unirse a EDG-6. También descubrieron que algunos de los compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad agonista contra EDG-1. Han descubierto además que los compuestos de esta invención tienen la capacidad de unirse a EDG-6, en particular, los compuestos de la presente invención que tienen actividad agonista contra EDG-1 tienen efectos adicionales en la reducción de linfocitos en la sangre periférica y acción inmunosupresora. Además, sorprendentemente han descubierto que las actividades farmacológicas de los compuestos de esta invención sean sostenidos durante un tiempo largo, y por lo tanto completaron la presente invención.

La presente invención se refiere a un compuesto que puede estar representado por la fórmula (I):

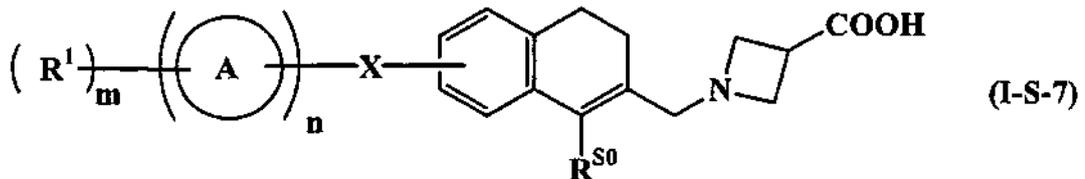


donde el anillo A representa un grupo cíclico;
 el anillo B representa un grupo cíclico que además puede tener uno o más sustituyentes;
 X representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, en el que un átomo en el espaciador puede tomarse junto con un sustituyente en el anillo B para formar un grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes;
 Y representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal, en el que un átomo en el espaciador puede tomarse junto con un sustituyente en el anillo B para formar un grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes;
 n representa 0 o 1, donde, cuando n es 0, m es 1 y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando n es 1, m es 0 o un entero de 1 a 7 y R¹ representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, varios R¹ son iguales o diferentes,

una sal del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a lo siguiente:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-S-7)



donde el anillo A representa un grupo cíclico;
 X representa -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -CH₂-O-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -(CH₂)₅-O-, -CH=CH-CH₂-O- o -ciclopropileno-CH₂-O-, en el que cada uno puede estar sustituido;
 n representa 1, m es 0 o un entero de 1 a 7 y R¹ representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, varios

R¹ son iguales o diferentes,

R^{S0} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

el sustituyente representado por R¹ se selecciona entre alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alquileno C1-20 que puede estar sustituido, un grupo cíclico que puede estar sustituido, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar protegido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, tio, mercapto, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, mercapto sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfinilo C1-20 que puede estar sustituido, alquilsulfinilo C2-20 que puede estar sustituido, alquilsulfinilo C2-20 que puede estar sustituido, sulfino sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, sulfino que puede estar sustituido, sulfo que puede estar sustituido, sulfamilo que puede estar sustituido, carbonilo que puede estar sustituido, carboxilo que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, carbamilo que puede estar sustituido, ciano, amidino que puede estar sustituido, nitro, nitroso, imino que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido o un átomo de halógeno;

el sustituyente en "que puede estar sustituido" se selecciona entre alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, alquileno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, hidroxilo que puede estar protegido con un grupo cíclico, acilo C1-20, tio, mercapto, alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, alqueno C2-20, mercapto, sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfinilo C1-20, alquilsulfinilo C2-20, alquilsulfinilo C2-20, sulfino sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alquilsulfonilo C2-20, alquilsulfonilo C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfino, sulfo, sulfamilo, carboxilo, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino, o un átomo de halógeno;

una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con el artículo 1 anterior, donde el anillo A es un grupo carbocíclico C3-15.

3. El compuesto de acuerdo con el artículo 1 anterior, donde el sustituyente representado por R¹ es un átomo de halógeno, alquilo C1-20 que puede estar sustituido o alquilo C1-20 que puede estar sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con el artículo 1 anterior que se selecciona entre

- Ácido 1-{{1-metil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-(3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(ciclohexilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[3-(4-(trifluorometil)fenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-cloro-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[2-(4-*terc*-butilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-(1,1'-bifenil-4-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,6-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-(3,3-difenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[(4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-(2-naftilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-(2-quinolinilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-(1-benzotien-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-(1-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[(2E)-3-fenil-2-propenil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[4-etilbencil]oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4-ciclohexilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,

Ácido 1-({[6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-etil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 5 Ácido 1-({[6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-[3-(trifluorometil)fenil]propoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-(3-metilfenil)propoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(3-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 10 Ácido 1-({[6-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[2-(4-etilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[2-(4-isopropilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-(3-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 15 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-(2-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-(1-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-[1-(4-isobutilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{{(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 20 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-(quinolin-7-il)metoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(2,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-[2-(trifluorometil)fenil]propoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 25 Ácido 1-({[6-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3,3-bis(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-(5-fenilpentiloxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-
 3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({[6-(1,1'-bifenil-3-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 30 Ácido 1-({[6-[3-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-(2,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-
 3-carboxílico,
 35 Ácido 1-({[6-[3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-
 3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-(3,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 40 Ácido 1-({[6-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({[6-[3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}-
 45 azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({[6-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}-
 azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-{3-(2,4,6-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({[6-(2,2-dimetil-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}-
 50 azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-(1-metil-6-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({[6-[2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}-
 55 azetidín-3-carboxílico y
 Ácido 1-({[6-[2-(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil}azetidín-3-carboxílico.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-S-7) en el artículo 1 anterior, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación anterior 5, que es un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6, que es rechazo de trasplante, enfermedad autoinmune y/o enfermedad alérgica.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación anterior 6, donde la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 es rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de islote pancreáticas; enfermedad de colágeno; lupus sistémico eritematoso; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; diabetes autoinmune; fibrosis pulmonar; dermatitis atópica y/o asma.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación anterior 5, que es un agente inmunosupresor.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación anterior 5, que es un agente que causa linfopenia.

10. Un medicamento que comprende al compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la divulgación anterior 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo en combinación con uno o al menos dos seleccionados del grupo que consisten en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de linfocitos T, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo usado en la supresión inmune, un agente para tratar el rechazo de trasplantes, un antibiótico, un agente antiviral y un agente antifúngico.

11. El uso de un compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la divulgación anterior 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 que es rechazo del trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de islote pancreáticas; enfermedad de colágeno; lupus sistémico eritematoso; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; diabetes autoinmune; fibrosis pulmonar; dermatitis atópica y/o asma.

12. El uso de un compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la divulgación anterior 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo para la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente que causa linfopenia.

En la presente memoria descriptiva, S1P significa esfingosina-1-fosfato ((2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxiocetadec-4-enil-1-fosfato). EDG significa gen de diferenciación endotelial, que es un término genérico que incluye de EDG-1 a EDG-8. Entre estos EDG, EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8 (llamados por separado S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅, respectivamente) se consideran receptores de S1P.

En la presente memoria descriptiva, el "compuesto que tiene capacidad para unirse al receptor" incluye agonistas, antagonistas y agonistas inversos.

En la presente memoria descriptiva, el agonista incluye agonistas completos y agonistas parciales.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad relacionada con EDG-6 incluye, por ejemplo, rechazo de trasplante, rechazo de un órgano trasplantado, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad relacionada con EDG-1 incluye, por ejemplo, insuficiencia cardíaca aguda, angina, ictus, lesión traumática, enfermedades genéticas, enfermedad arterial periférica, tal como arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante enfermedad de Buerger, o neuropatía diabética, septicemia, angiitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, enfermedades edematosas, venas varicosas, tales como hemorroides, fisuras anales, fístulas anales, aneurisma diseccionado de la aorta, IDC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo multiorgánica, escaras, quemaduras, colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn, osteoporosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, hepatitis crónica, hepatitis cirrótica, insuficiencia renal crónica, glomeruloesclerosis y similares. EDG-1 también participa en la activación preoperativa, posoperativa y/o pronóstica de vasos sanguíneos que acompañan al trasplante de varios órganos, por ejemplo, como activador de la adhesión de órganos trasplantados, tales como trasplante de órganos, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado.

En la presente memoria descriptiva, el rechazo de trasplantes significa un rechazo agudo que sucede dentro de los 3 meses tras el trasplante del injerto, rechazo crónico que sucede tras la enfermedad de trasplante contra hospedador.

En la presente memoria descriptiva, el injerto significa un órgano trasplantado (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, intestino delgado, etc.), un tejido trasplantado (por ejemplo, un implante dérmico (por ejemplo, un injerto de piel de espesor completo, un injerto de epidermis, un injerto de dermis, un injerto de Davis, etc.), córnea, hueso, un tejido fetal, etc.) o células trasplantadas (por ejemplo, células de médula ósea, células madre hematopoyéticas, células madre de la sangre periférica, células madre de cordón umbilical, células de islotes pancreáticos, células de Langerhans, hepatocitos, células neuronales, células epiteliales intestinales, etc.). Como órganos preferibles pueden citarse el riñón, hígado, corazón y pulmón. Como tejidos preferibles, pueden citarse injerto dérmico y de córnea. Como células preferibles, pueden citarse células de la médula ósea y células de islote pancreáticas.

En la presente memoria descriptiva, mediado por linfocitos T significa que los linfocitos T participan en alguna etapa de la formación, exacerbación o continuación de una enfermedad.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad autoinmune incluye, por ejemplo, enfermedad de colágeno, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome nefrítico, nefritis lúpica, síndrome de Sjorgren, escleroderma, miositis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn; enfermedad del tejido conectivo mixto, mixoedema primario, enfermedad de Addison, anemia hipoplásica, anemia hemolítica autoinmune, trombopenia autoinmune, diabetes autoinmune (diabetes tipo I), uveitis, enfermedad de antirreceptor, miastenia grave, tirotoxicosis, tiroiditis, enfermedad de Hashimoto y similares.

En la presente memoria descriptiva, la enfermedad alérgica incluye, por ejemplo, dermatitis atópica, asma, rinitis, conjuntivitis, fiebre del heno y similares. Como enfermedad alérgica preferible, puede citarse la dermatitis atópica.

5 En la presente memoria descriptiva, el inmunosupresor significa un fármaco que va a usarse para prevenir y/o tratar el rechazo de trasplante, enfermedades autoinmunes, varios tumores malignos, cáncer, enfermedades alérgicas, etc. Como fármaco, puede usarse un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de linfocitos T (un supresor de la función de linfocitos T), un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un anticuerpo usado en la supresión inmune, otros remedios contra el rechazo y similares.

10 En la presente memoria descriptiva, el agente que causa la linfopenia significa un fármaco que tiene efectos de reducción de linfocitos en la sangre periférica, reducción de linfocitos en circulación, reducción de la cantidad de linfocitos permeados, promoción de linfocitos alojados en un tejido linfático secundario, supresión de la recirculación de linfocitos de los nódulos linfáticos a la sangre, inhibición de una enzima en la vía de síntesis de ácidos nucleicos de linfocitos (el sistema metabólico de pirimidina y el sistema metabólico de purina) y similares.

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

20 En la presente memoria descriptiva, el efecto de promover el alojamiento de linfocitos en un tejido linfático secundario significa promover la migración de linfocitos hacia un tejido linfático secundario, potenciar la separación de linfocitos en un tejido linfático secundario, prolongar la sustentación de linfocitos en un tejido linfático secundario y similares. Debido a estos efectos, los linfocitos pueden reducirse en un sitio que sufre de inflamación o rechazo, etc.

25 En la presente memoria descriptiva, el efecto de proteger a los linfocitos de la sangre periférica durante la terapia contra el cáncer significa el efecto de alojar previamente a los linfocitos de la sangre periférica en un tejido linfático secundario antes de la terapia contra el cáncer (en particular, quimioterapia, radioterapia, etc.) de este modo protegiendo a los linfocitos. Este efecto incluye la protección de los linfocitos en la etapa previa al trasplante de administración de una gran cantidad de un agente anticáncer. Se sabe que el tratamiento del cáncer mediante quimioterapia, etc., con el uso de un agente anticáncer está acompañada por graves efectos secundarios, tales como la hipofunción de células hematopoyéticas, haciendo que el paciente sea susceptible de contraer infecciones. Dichos efectos secundarios pueden aminorarse por la función anteriormente descrita.

En la presente memoria descriptiva, el grupo cíclico es, por ejemplo, un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico.

35 En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico es, por ejemplo, un grupo carbocíclico C3-15. El grupo carbocíclico C3-15 incluye arilo carbocíclico C3-15 mono, bi o tricíclico, un grupo carbocíclico parcial o totalmente saturado, un grupo carbocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro y un grupo carbocíclico bicíclico enlazado por puentes. Los ejemplos incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridodecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, espiro[4,4]nonano, 45 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, y similares.

50 En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico C5-12, monocíclico o bicíclico es, por ejemplo, arilo carbocíclico C5-12, monocíclico o bicíclico, que está parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen anillos ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridodecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno y perhidroheptaleno y similares.

55 En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico C5-7 monocíclico es, por ejemplo, un arilo carbocíclico C5-7 monocíclico que puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen anillos ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y benceno, y similares.

60 En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. El grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre incluyen, por ejemplo, un arilo heterocíclico de 3 a 15 miembros, monocíclico, bicíclico o tricíclico, un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro y un grupo heterocíclico bicíclico enlazado por puentes, conteniendo cada uno de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un

átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos 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, indolizino, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditanofaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizino, purina, ftalazina, pteridino, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolino, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepino, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepino, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -carbolina, acridino, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridino, fenantrolino, perimidino, 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, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, perhidrotiadiazina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidroazepina, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzooxatiano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolana, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromeno, cromano, benzoditiolano y benzoditiano, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el arilo heterocíclico de 5 a 12 miembros, monocíclico o bicíclico, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o totalmente saturado es, por ejemplo, un arilo heterocíclico de 5 a 12 miembros, monocíclico o bicíclico, un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro o un grupo heterocíclico bicíclico enlazado por puentes, conteniendo cada uno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen 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, ditanofaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzoxepina, dihidrobenzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina,

perhidroaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahydroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahydrocinolina, perhidrocinolina, benzooxatiano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahydrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahydrobenzoxazepina, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano y benzoditiano y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre es, por ejemplo, un arilo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre, que puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen anillos pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiaína (tiopirano), tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahydroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahydrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidropirano, tetrahydropirano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, dihidrotiaino (dihidrotiopirano), tetrahydrotiaino (tetrahydrotiopirano), dihidrooxazol, tetrahydrooxazol, dihidroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihidrotiazol, tetrahydrotiazol, dihidroisotiazol, tetrahydroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihidrotiodiazol, tetrahydrotiodiazol, tetrahydrooxadiazina, tetrahydrotiodiazina, tetrahydrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahydrotiazepina, tetrahydrotiodiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina y tiomorfolina, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre, formado por sustituyentes y un átomo de nitrógeno enlazado a ellos es, por ejemplo, un arilo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre, que puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen anillos pirrol, imidazol, pirazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahydroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahydrodiazepina, perhidrodiazepina, tetrahydrooxazol, tetrahydroisoxazol, tetrahydrotiazol, tetrahydroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihidrotiodiazol, tetrahydrotiodiazol, tetrahydrooxadiazina, tetrahydrotiodiazina, tetrahydrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahydrotiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina y tiomorfolina anillos y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo cíclico en el grupo cíclico que puede tener además uno o más sustituyentes, el grupo cíclico que puede estar sustituido y "sustituido con un grupo cíclico" tiene el mismo significado como el grupo cíclico descrito anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en "que puede tener uno o más sustituyentes" no está particularmente limitado, con la condición de que sea un sustituyente. Los Ejemplos incluyen alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alquilideno C1-20 que puede estar sustituido, un grupo cíclico que puede estar sustituido, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar protegido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, tio, mercapto, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, sulfino que puede estar sustituido, sulfo que puede estar sustituido, sulfamilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, ellos pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que ellos están enlazados para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-8, hidroxilo o amino)), carbonilo que puede estar sustituido, carboxilo que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, carbamilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, ellos pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que ellos están enlazados para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-8, hidroxilo o amino)), nitro, nitroso, imino que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, ellos pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que ellos

están enlazados para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, monocíclico que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo C1-8, hidroxilo o amino)), un átomo de halógeno y similares.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente representado por R¹, R⁷, R²⁷, R²⁹, R³⁰ y R³¹ tiene el mismo significado como el sustituyente en el grupo cíclico que puede tener además uno o más sustituyentes descrito anteriormente.
- 10 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en "que puede estar sustituido " es, por ejemplo, alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, alquilideno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, hidroxilo que puede estar protegida por un grupo cíclico, acililo C1-20, tioxi, mercapto, alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, mercapto sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfino C1-20, alquilsulfino C2-20, alquilsulfino C2-20, sulfino sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alquilsulfonilo C2-20, alquilsulfonilo C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfino, sulfo, sulfamoilo, carboxilo, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamoilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino, un átomo de halógeno o similares. Estos están sustituidos en cualquier posición en la que pueden estar sustituidos, con cualquier número que puede sustituirse.
- 20 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C1-20 incluye, por ejemplo, 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
- 25 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C1-8 incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo e isómeros de los mismos
- 30 En la presente memoria descriptiva, el alqueno C2-20 incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, icosenilo e isómeros de los mismos.
- 35 En la presente memoria descriptiva, el alquilideno C1-20 incluye, por ejemplo, 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.
- 40 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C1-20 incluye, por ejemplo, metoxilo, metoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, deciloxilo, undeciloxilo, dodeciloxilo, trideciloxilo, tetradeciloxilo, pentadeciloxilo, hexadeciloxilo, heptadeciloxilo, octadeciloxilo, nonadeciloxilo, icosiloxilo e isómeros de los mismos.
- 45 En la presente memoria descriptiva, el alcoxilo C1-8 incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo e isómeros de los mismos
- 50 En la presente memoria descriptiva, el alqueno C2-20 incluye, por ejemplo, eteniloxilo, propeniloxilo, buteniloxilo, penteniloxilo, hexeniloxilo, hepteniloxilo, octeniloxilo, noneniloxilo, deceniloxilo, undeceniloxilo, dodeceniloxilo, trideceniloxilo, tetradeceniloxilo, pentadeceniloxilo, hexadeceniloxilo, heptadeceniloxilo, octadeceniloxilo, nonadeceniloxilo, icoseniloxilo e isómeros de los mismos.
- 55 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C2-20 incluye, por ejemplo, eteniloxilo, propeniloxilo, buteniloxilo, penteniloxilo, hexeniloxilo, hepteniloxilo, octeniloxilo, noneniloxilo, deceniloxilo, undeceniloxilo, dodeceniloxilo, trideceniloxilo, tetradeceniloxilo, pentadeceniloxilo, hexadeceniloxilo, heptadeceniloxilo, octadeceniloxilo, nonadeceniloxilo, icoseniloxilo e isómeros de los mismos
- 60 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C1-20 incluye, por ejemplo, metililo, etililo, propililo, butililo, pentililo, hexililo, heptililo, octililo, nonililo, decililo, undecililo, dodecililo, tridecililo, tetradecililo, pentadecililo, hexadecililo, heptadecililo, octadecililo, nonadecililo, icosililo e isómeros de los mismos.
- 65 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C2-20 incluye, por ejemplo, etenililo, propenililo, butenililo, pentenililo, hexenililo, heptenililo, octenililo, nonenililo, decenililo, undecenililo, dodecenililo, tridecenililo, tetradecenililo, pentadecenililo, hexadecenililo, heptadecenililo, octadecenililo, nonadecenililo, icosenililo e isómeros de los mismos.

hexadecinitio, heptadecinitio, octadecinitio, nonadecinitio, icosinitio e isómeros de los mismos

5 En la presente memoria descriptiva, el alquilsulfínico C1-20 incluye, por ejemplo, metilsulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico, butilsulfínico, pentilsulfínico, hexilsulfínico, heptilsulfínico, octilsulfínico, nonilsulfínico, decilsulfínico, undecilsulfínico, dodecilsulfínico, tridecilsulfínico, tetradecilsulfínico, pentadecilsulfínico, hexadecilsulfínico, heptadecilsulfínico, octadecilsulfínico, nonadecilsulfínico, icosilsulfínico e isómeros de los mismos.

10 En la presente memoria descriptiva, el alquenilsulfínico C2-20 incluye, por ejemplo, etenilsulfínico, propenilsulfínico, butenilsulfínico, pentenilsulfínico, hexenilsulfínico, heptenilsulfínico, octenilsulfínico, nonenilsulfínico, decenilsulfínico, undecenilsulfínico, dodecenilsulfínico, tridecenilsulfínico, tetradecenilsulfínico, pentadecenilsulfínico, hexadecenilsulfínico, heptadecenilsulfínico, octadecenilsulfínico, nonadecenilsulfínico, icosenilsulfínico e isómeros de los mismos.

15 En la presente memoria descriptiva, el alquinilsulfínico C2-20 incluye, por ejemplo, etinilsulfínico, propinilsulfínico, butinilsulfínico, pentinilsulfínico, hexinilsulfínico, heptinilsulfínico, octinilsulfínico, noninilsulfínico, decinilsulfínico, undecinilsulfínico, dodecinilsulfínico, tridecinilsulfínico, tetradecinilsulfínico, pentadecinilsulfínico, hexadecinilsulfínico, heptadecinilsulfínico, octadecinilsulfínico, nonadecinilsulfínico, icosinilsulfínico e isómeros de los mismos

20 En la presente memoria descriptiva, el alquilsulfónico C1-20 incluye, por ejemplo, metilsulfónico, etilsulfónico, propilsulfónico, butilsulfónico, pentilsulfónico, hexilsulfónico, heptilsulfónico, octilsulfónico, nonilsulfónico, decilsulfónico, undecilsulfónico, dodecilsulfónico, tridecilsulfónico, tetradecilsulfónico, pentadecilsulfónico, hexadecilsulfónico, heptadecilsulfónico, octadecilsulfónico, nonadecilsulfónico, icosilsulfónico e isómeros de los mismos.

25 En la presente memoria descriptiva, el alquenilsulfónico C2-20 incluye, por ejemplo, etenilsulfónico, propenilsulfónico, butenilsulfónico, pentenilsulfónico, hexenilsulfónico, heptenilsulfónico, octenilsulfónico, nonenilsulfónico, decenilsulfónico, undecenilsulfónico, dodecenilsulfónico, tridecenilsulfónico, tetradecenilsulfónico, pentadecenilsulfónico, hexadecenilsulfónico, heptadecenilsulfónico, octadecenilsulfónico, nonadecenilsulfónico, icosenilsulfónico e isómeros de los mismos

30 En la presente memoria descriptiva, el alquinilsulfónico C2-20 incluye, por ejemplo, etinilsulfónico, propinilsulfónico, butinilsulfónico, pentinilsulfónico, hexinilsulfónico, heptinilsulfónico, octinilsulfónico, noninilsulfónico, decinilsulfónico, undecinilsulfónico, dodecinilsulfónico, tridecinilsulfónico, tetradecinilsulfónico, pentadecinilsulfónico, hexadecinilsulfónico, heptadecinilsulfónico, octadecinilsulfónico, nonadecinilsulfónico, icosinilsulfónico e isómeros de los mismos.

35 En la presente memoria descriptiva, el acilo C1-20 incluye, por ejemplo, metanoilo, etanoilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo e isómeros de los mismos.

40 En la presente memoria descriptiva, el aciloxi C1-20 incluye, por ejemplo, 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.

45 En la presente memoria descriptiva, el grupo protector para hidroxilo que puede estar protegido tiene el mismo significado como el sustituyente para "que puede estar sustituido" descrito anteriormente.

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

50 En la presente memoria descriptiva, el enlace significa que los átomos están enlazados directamente, no a través de otro átomo.

55 En la presente memoria descriptiva, el espaciador que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal se refiere a un espaciador en el que de 1 a 10 átomos están unidos de manera continua en su cadena principal. En este caso, el número de átomos en forma de una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se hagan mínimos. El espaciador que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal, que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquilenos C1-10 que puede estar sustituido, alquilenos C2-10 que puede estar sustituido, alquilenos C2-10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

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

65 En la presente memoria descriptiva, el alquileo C2-10 incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno; heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno e isómeros de los mismos.

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

5 En la presente memoria descriptiva, el espaciador que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal se refiere a un espaciador en el que de 1 a 9 átomos están unidos de manera continua en su cadena principal. En este caso, el número de átomos en forma de una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se hagan mínimos. El espaciador que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal, que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-9 que puede estar sustituido, C2-9 alquenileno que puede estar sustituido, alquinileno C2-9 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-; -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

15 En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-9 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno e isómeros de los mismos

En la presente memoria descriptiva, el alquenileno C2-9 incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno e isómeros de los mismos.

20 En la presente memoria descriptiva, el alquinileno C2-9 incluye, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, nonileno e isómeros de los mismos.

25 En la presente memoria descriptiva, el espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal se refiere a un espaciador en el que de 1 a 8 átomos están unidos de manera continua en su cadena principal. En este caso, el número de átomos en forma de una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se hagan mínimos. El espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-8 que puede estar sustituido, C2-8 alquenileno que puede estar sustituido, alquinileno C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-; -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

30 En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-8 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno e isómeros de los mismos.

35 En la presente memoria descriptiva, el alquenileno C2-8 incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno e isómeros de los mismos

En la presente memoria descriptiva, el alquinileno C2-8 incluye, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno e isómeros de los mismos

40 En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-3 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno e isómeros de los mismos.

45 En la presente memoria descriptiva, el cicloalquileno C3-6 incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno e isómeros de los mismos.

50 En la presente memoria descriptiva, el grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por X junto con un sustituyente en el anillo B se refiere a un grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por X junto con un sustituyente en el anillo B. El grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el grupo cíclico que puede tener además uno o más sustituyentes.

55 En la presente memoria descriptiva, el grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y junto con un sustituyente en el anillo B se refiere a un grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y junto con un sustituyente en el anillo B. El grupo de anillo que puede tener uno o más sustituyentes tiene el mismo significado que el grupo cíclico que puede tener adicionalmente uno o más sustituyentes.

60 En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y¹ y/o Y² junto con R⁷ se refiere a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y¹ y/o Y² junto con R⁷ y un átomo de nitrógeno al que Y¹ o Y² está enlazado. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y similares. El grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un

átomo de nitrógeno y un átomo de azufre incluye un arilo heterocíclico monocíclico, bicíclico, tricíclico de 3 a 15 miembros, un grupo heterocíclico bicíclico y un grupo heterocíclico bicíclico enlazado por puentes, conteniendo cada uno un átomo de nitrógeno, puede contener adicionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, azepina, diazepina, indol, isoindol, indazol, purina, pirrolopiridina, benzoimidazol, benzazepina, benzodiazepina, benzotriazol, carbazol, β -carbolina, fenotiazina, fenoxazina, pirazoloisoquinolina, pirazonaftiridina, pirimidindol, indolidinoindol, 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 (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina (2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, etc.), dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, tetrahidropirazonaftiridina, tetrahidro- β -carbolina, dihidroazepinoindol, hexahidroazepinoindol, tetrahidropirazoloisoquinolina, tetrahidropirazonaftiridina, dihidroazepinoindazol, hexahidroazepinoindazol, dihidropirazoloipridoazepina, hexahidroipridoazepina, tetrahidropirimidoindol, dihidrotiadinoindol, tetrahidrotiadinoindol, dihidrooxadinoindol, tetrahidrooxadinoindol, hexahidroindolidinaindol, dihidroindolobenzodiazepina, octahidroindoloquinolizina, hexahidroimidazopiridoindol, hexahidropirrolotiazepinoindol, azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[2,5]octano, azaespiro[4,5]decano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano (8-azabicyclo[3.2.1]octano, etc.), azabicyclo[2.2.2]octano (2-azabicyclo[2.2.2]octano, etc.), azabicyclo[2.1.1]hexano (5-azabicyclo[2.1.1]hexano, etc.), y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo de nitrógeno en el espaciador representado por Y^1 junto con un sustituyente en el anillo B se refiere al mismo significado como al grupo heterocíclico que contiene nitrógeno descrito anteriormente que puede tener uno o más sustituyentes

En la presente invención, el anillo A es preferentemente un grupo carbocíclico C3-15, más preferentemente un grupo carbocíclico C5-12, monocíclico o bicíclico, y más preferentemente un anillo de benceno, indano, indeno o naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, el grupo cíclico en el grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes representados por el anillo B es preferentemente un grupo carbocíclico C3-15 o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, más preferentemente un grupo carbocíclico C5-12, monocíclico o bicíclico o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o totalmente saturado y más preferentemente un anillo de benceno, indeno, naftaleno, dihidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, piridina, indol, cromeno, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, dihidrobenzoxepina, tetrahidroisoquinolina, isoindolina o tetrahidrobenzazepina.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por el anillo B¹ es preferentemente pirrol, tetrahidropiridina, dihidropirrol, tetrahidroazepina o similares.

En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en el grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes representado por el anillo B, es preferentemente alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, carboxi que puede estar sustituido, o un átomo de halógeno, y es más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, metoxi, carboxi, flúor, cloro, o trifluorometilo.

En la presente invención, X es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_8-$, $-CH_2-O-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-(CH_2)_5-O-$, $-CH=CH-CH_2-O-$ o $-ciclopropileno-CH_2-O-$, que cada uno puede estar sustituido, en la que el lado derecho de cada grupo se enlaza al anillo B.

En la presente memoria descriptiva, Y es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal, que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileo C1-10 que puede estar sustituido, alquenileno C2-10 que puede estar sustituido, alquinileno C2-10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, fenileno que puede estar sustituido, -(aziridina que puede estar sustituida)-, -(azetidina que puede estar sustituida)-, -(pirrolidina que puede estar sustituida)-, -(piperidina que puede estar sustituida)-, -(piperazina que puede estar sustituida)-, -(morfolina que puede estar sustituida)-, -(azabicyclo[3.2.1]octano que puede estar sustituido)-, -(azabicyclo[2.2.2]octano que puede estar sustituido)-, -(azabicyclo[2.1.1]hexano que puede estar sustituido)-, -(tetrahidropiridina que puede estar sustituida)- y similares, y más preferentemente -(CH₂)₃-NHCH₂-, -(CH₂)₃-NCH₃-CH₂-, -(CH₂)₃-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CONHCH₂-, -(CH₂)₂-CONH-(m-fenileno)-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₄-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₅-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH=CR^{Y1}-CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-(azetidina)-, -(CH₂)₂-(azetidina)-, -(CH₂)₃-(azetidina)-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-(azetidina)-, -CH=CR^{Y1}-CH₂-(azetidina)-, -(CH₂)₃-(piperidina)-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-(piperidina)-, en el que R^{Y1} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y el lado derecho de cada grupo se enlaza al anillo B.

En la presente memoria descriptiva, Y¹ es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 4 átomos en su cadena principal que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileo C1-3 que puede estar sustituido y -CO-, y más preferentemente -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CO- o -(CH₂)₃-, que cada uno puede estar sustituido.

En la presente memoria descriptiva, Y² es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 5 átomos en su cadena principal que es de 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileo C1-3 que puede estar sustituido, fenileno que puede estar sustituido y similares, y es más preferentemente -CH₂-, -(CH₂)₂- o -(m-fenileno)-, que cada uno puede estar sustituido.

En la presente invención, el sustituyente representado por R¹ es preferentemente un átomo de halógeno, alquilo C1-20 que puede estar sustituido, o alquilo C1-20 que puede estar sustituido, y más preferentemente flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o metoxi.

En la presente memoria descriptiva, R⁷ es preferentemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-20 que puede estar sustituido, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

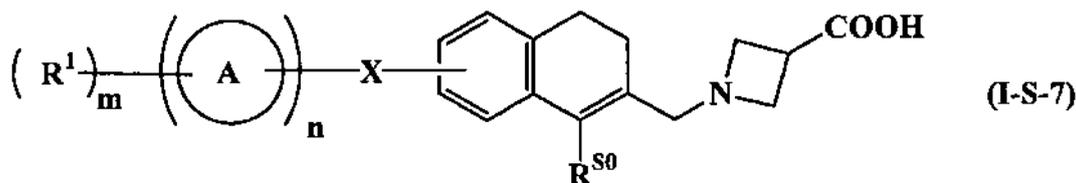
En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y¹ junto con R⁷ es preferentemente piperidina, tetrahidropiridina o pirazina, que cada uno puede estar sustituido, o similares, y más preferentemente tetrahidropiridina que puede tener uno o más sustituyentes

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes formados tomando un átomo en el espaciador representado por Y² junto con R⁷ es azetidina, pirrolidina, piperidina, o tetrahidropiridina, que cada uno puede estar sustituido, o similares, y más preferentemente azetidina que puede tener uno o más un sustituyentes.

En la presente invención, m es preferentemente 0, 1 o 2.

Puesto que compuesto de la presente invención tiene la capacidad para enlazarse a un receptor SIP, se prefiere un compuesto que tiene la capacidad para enlazarse a EDG-6 y que puede tener la capacidad para enlazarse a EDG-I. Es más preferido, que la acción de enlazar a EDG-I del compuesto sea una actividad agonista.

El compuesto representado por la fórmula (I-S-7) en la presente invención, es un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (I-S-7):



donde todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; ésteres de los mismos, solvatos de los mismos y sales de los mismos.

En la presente invención, R^{S0} es preferentemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

En la presente invención, se prefieren todos los compuestos de fórmula (I-S-7) que contienen combinaciones de los grupos preferidos y los anillos preferidos, como se ha citado anteriormente. En particular, los compuestos más

preferidos son los descritos en los Ejemplos, a saber:

- Ácido 1-[[1-metil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 5 Ácido 1-[[6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-ciclohexilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-(4-metilfenil)propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-[4-(trifluorometil)fenil]propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 10 Ácido 1-[[6-(3-(2-clorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(2-fluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-cloro-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(4-fluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 15 Ácido 1-[[6-(2-(4-*terc*-butilfenil)etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1,1'-bifenil-4-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(2,6-diclorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3,3-difenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 20 Ácido 1-[[1-metil-6-(4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(4-*terc*-butilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-(2-metilfenil)propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-naftilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 25 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-quinolinilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-benzotien-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(3,4-difluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 30 Ácido 1-[[1-metil-6-[[2(E)-3-fenil-2-propenil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(3-fluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(2,4-diclorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(2,4-dimetilfenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(4-etilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 35 Ácido 1-[[6-(4-ciclohexilbencil)oxi]-1-metil-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-(3-(2,4-difluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 40 Ácido 1-[[6-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-[3-(trifluorometil)fenil]propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-(3-metilfenil)propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(3-clorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(3,4-diclorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 45 Ácido 1-[[6-(2-(4-etilfenil)etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(2-(4-isopropilfenil)etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 50 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(1-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-(4-isobutilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-[[1(R,2R)-2-fenilciclopropil]metoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 55 Ácido 1-[[1-metil-6-(quinolin-7-ilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(2,6-difluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-[2-(trifluorometil)fenil]propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-(3,4-dimetilfenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 60 Ácido 1-[[6-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3,3-bis(4-fluorofenil)propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(5-fenilpentiloxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-[[6-(1,1'-bifenil-3-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 65 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-(2,4,5-trifluorofenil)propoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,

Ácido 1-({1-metil-6-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({1-metil-6-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[3-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 5 Ácido 1-({6-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-
 3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-
 10 3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({1-metil-6-[3-(2,4,6-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({6-(2,2-dimetil-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 15 Ácido 1-({1-metil-6-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico
 y
 Ácido 1-({6-[2-(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico.

20 Isómeros:

A menos que se mencione específicamente lo contrario, todos los isómeros están incluidos en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquiloxi, alcoxi, alqueniiloxi, alquiniloxi, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilenilo, alqueniлено, alquinileno, acilo y aciloxi incluyen los de cadena lineal y ramificada. Además, están incluidos
 25 en la presente invención todos los isómeros debidos a doble enlace, anillo y anillo condensado (formas E, Z, cis y trans), isómeros debidos a la presencia de uno o más carbonos asimétricos, etc. (R-, S-, configuración α y β , enantiómero y diastereómero), compuestos ópticamente activos que tienen rotación óptica (formas D, L, d y l), compuesto polar mediante separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, el símbolo  se refiere al sustituyente en configuración α , el símbolo  se refiere al sustituyente en configuración β , el símbolo  se refiere a configuración α , configuración β o una mezcla de configuración α y configuración β en una proporción adecuada, y el símbolo  se refiere a una mezcla de configuración α y configuración β en una proporción adecuada como sería evidente para un experto en la materia.

Sal y solvato:

El compuesto de la presente invención puede convertirse en una sal mediante métodos conocidos. La sal es preferentemente una sal no tóxica y soluble en agua.

La sal de la presente invención incluye, por ejemplo, sales de metal alcalino (tal como potasio, sodio y litio), sales de metal alcalinotérreo (tal como calcio y magnesio), sales de amonio (tal como sal de 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 ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sales de ácido orgánica (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato), etc.].

El compuesto de la presente invención o una sal del mismo puede convertirse en un solvato mediante métodos conocidos. El solvato es preferentemente un solvato no tóxico y soluble en agua.

El solvato de la presente invención incluye, por ejemplo, solvatos de agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), y similares.

Ésteres:

Un éster del compuesto representado por la fórmula (I-S-7) se refiere a un compuesto donde el grupo carboxi representado por la fórmula (I-S-7) está esterificado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi del compuesto representados por la fórmula (I) se convierte en etil éster, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarboniloxietil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil éster, ciclohexiloxicarboniletil éster). Estos compuestos pueden prepararse por un método conocido por sí mismo.

Los compuestos representados por la fórmula (I-S-7) de la presente invención son excelentes en cuanto a solubilidad y capacidad de absorción, muestran una acción prolongada (capacidad de unirse a un receptor S1P (en particular, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG6)), se ven poco afectados por enzimas metabólicas de fármacos y tienen baja toxicidad. Estas características son las características físicas, químicas y farmacéuticas más importantes necesarias en el desarrollo de fármacos. Debido a que cumplen estas necesidades, por tanto, los compuestos representados por la fórmula (I-S-7) en la presente invención es probable que se usen como fármacos excelentes (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª Ed., Merck & Co.).

Puede determinarse que el compuesto representado por la fórmula (I-S-7) en la presente invención es útil como fármaco mediante varios métodos experimentales descritos más adelante, métodos descritos en los ejemplos biológicos, y sus métodos mejorados de manera adecuada. También puede determinarse fácilmente que el compuesto de la presente invención tiene buenas propiedades farmacocinéticas, tales como una semivida larga en suero, estabilidad en el tracto gastrointestinal, absorción de preparaciones orales, biodisponibilidad, etc., mediante métodos conocidos, por ejemplo, un método descrito en Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku), 6 de julio de 1998, Gendairyou-sha, etc.

(I) Experimentos para evaluar las propiedades del compuesto

Evaluación de la solubilidad del compuesto de la presente invención

Método:

De aproximadamente 3 a 5 mg de compuesto de ensayo calentado a 37 °C (medida con un termómetro de la práctica) se muestrean en un tubo de ensayo. Después, se añaden un disolvente (Solución Oficial I según se especifica en la Farmacopea Japonesa, Solución Oficial II según se especifica en la Farmacopea Japonesa y Solución Oficial II añadida con ácido biliar bovino en jugo biliar artificial (0,5 % (p/p), SIGMA)), una solución tampón a pH 7,4 (preparado diluyendo 4 veces tampón McIlvaine), una solución tampón a pH 4,0 (preparado diluyendo 4 veces tampón McIlvaine), agua purificada y suero salino, que se habían calentado a 37 °C en un baño de agua, a la misma 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 µm, Advantec). Inmediatamente después, el filtrado se diluye 2 veces con un disolvente orgánico en el que el compuesto de ensayo es elevadamente soluble (acetonitrilo o metanol) y se agita. La solubilidad del compuesto de ensayo puede evaluarse concentrando su concentración mediante el método estándar externo mediante el uso de HPLC.

Prueba de absorción del compuesto de la presente invención en administración oral a un perro

Método:

A perros de raza beagle adultos sometidos a ayuno se les inyecta pentagastrina (10 mg/kg) por vía intramuscular (i.m.). Quince minutos después, cada compuesto de ensayo se administra por vía oral (100 mg/animal) con agua (20 ml). Quince minutos después, se les inyecta pentagastrina (10 mg/kg) por vía intramuscular (i.m.). A continuación, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas después de la administración del compuesto de ensayo, se recoge sangre del animal y se extrae con acetonitrilo. Después, se mide la concentración del compuesto en plasma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (el método estándar interno). Mediante el uso de las concentraciones de la sangre en el plasma obtenido de este modo, es posible determinar el área bajo la curva de concentración de plasma (ABC, mg min/ml) y la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$, ng/ml).

(II) Experimentos para evaluar la eficacia del compuesto de la presente invención (medida de citocinas)

Los efectos de los compuestos de la presente invención en la producción de citocinas pueden confirmarse mediante los experimentos siguientes. Por ejemplo, los efectos de los compuestos de la presente invención pueden evaluarse en sistemas de producción de citocinas con el uso de THP-1 (una línea celular de monocitos humanos), sangre humana completa diluida, de ratón o de rata. Se ilustrará un ejemplo del experimento para evaluar el efecto de la inhibición de producción de TNF- α , que es una de las citocinas.

Efecto de la inhibición de producción de TNF- α usando línea celular humana

Método:

A una placa de 96 pocillos para incubación de células se le añaden porciones de 50 µl de lipopolisacárido (LPS; Difco N° 3120-25-0) ajustado a 40 ng/ml usando medio RPMI-1640 que contiene suero fetal bovino al 10 % (en lo sucesivo citado como RPMI-1640) y RPMI-1640 que contiene un compuesto de ensayo. Además, se añaden 100 µl de suspensión de células THP-1 (DAINIPPON PHARMA N° 06-202) ajustada a 2×10^6 células/ml usando RPMI-1640, seguido de incubación durante 90 minutos a 37 °C (CO₂ al 5 %, aire al 95 %). Después de terminar la reacción, se recoge el sobrenadante del cultivo y se mide la cantidad de TNF- α producida de este modo usando un kit ELISA (Invitrogen N° 850090192).

La actividad de inhibición de la producción de TNF- α puede calcularse como proporción de inhibición (%) de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = \{(A_c - A_x) / (A_c - A_b)\} \times 100$$

- 5 A_b : valor medido sin provocación por LPS.
 A_c : valor medido con provocación por LPS en ausencia de compuesto de ensayo.
 A_x : valor medido con provocación por LPS en presencia de compuesto de ensayo.
- 10 Las relaciones de inhibición del compuesto se miden a varias concentraciones. Por lo tanto, la concentración a la cual el compuesto muestra una relación de inhibición del 50 % (CI_{50}) puede determinarse a partir de la curva de inhibición.

Efecto de la inhibición de producción de TNF- α usando sangre humana completa diluida

15 Método:

Se obtiene sangre recogiendo sangre heparinizada de un voluntario varón sano. La sangre periférica obtenida de este modo se diluye finalmente 10 veces con medio RPM1640 (fabricado por Gibco BRL) antes de usarse.

- 20 A una placa de 96 pocillos para incubación de células se le añaden una solución de lipopolisacárido (LPS) (concentración final de 100 ng/ml) (Bacto W. *E. coli* 055:B5; fabricado por DIFCO Lab.), una solución de un compuesto de ensayo y sangre completa diluida. Después de incubar la mezcla a 37 °C durante 6 horas, se centrifuga la placa de 96 pocillos y se recoge el sobrenadante. Después, se mide la cantidad de TNF- α producida de este modo en el sobrenadante usando un kit ELISA (fabricado por R&D system). Haciendo referencia en el nivel de TNF- α entre un grupo no tratado y el grupo de provocación mediante LPS como el 100 %, la relación de inhibición (%) del compuesto de ensayo se determina y se calcula la concentración del 50 % de concentración (CI_{50}).
- 25

Efecto de la inhibición en la producción de TNF- α en ratones (administración intravenosa)

30 Método:

La actividad de inhibición de la producción de TNF- α puede medirse mediante un método comunicado en un artículo (editado por Kazuo Ouchi, Seibutsu Kagaku Jikken Koza 12, 707 (1994), Hirokawa Shoten, Tokyo) con una modificación adecuada. Por ejemplo, se administra por vía intravenosa un compuesto de ensayo a varias concentraciones a ratones hembra (BALB/c, de 7 semanas de edad) y después se administra LPS (100 μ g/ratón) (Bacto W. *E. coli* 055:B5; fabricado por DIFCO Lab.) por vía intraperitoneal. Noventa minutos después de la administración de LPS, se recoge sangre heparinizada a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Después, el plasma se prepara de manera inmediata y se almacena a -80 °C. El contenido en TNF- α en plasma se determina usando un kit de ELISA para citocinas de ratón (fabricado por Genzyme). Haciendo referencia en el contenido en plasma de TNF- α entre un grupo no tratado y el grupo de provocación mediante LPS como el 100 %, la relación de inhibición (%) del compuesto de ensayo se determina y se calcula la concentración del 50 % de concentración (CI_{50}).

35

40

Efecto de la inhibición en la producción de TNF- α en ratones (administración oral)

45 Método:

Un compuesto de ensayo suspendido en vehículo se administra por vía oral a ratones (macho C57BL/6). Media hora después, se añade lipopolisacárido (LPS, 055:B5, Sigma) por vía intraperitoneal a una dosis de 60 mg/kg. A un grupo de control se le administra vehículo por vía oral. Sesenta minutos después del tratamiento con LPS, se recoge sangre heparinizada a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Después, se centrifuga la sangre (12000 rpm) a 4 °C durante 3 minutos para obtener el plasma. Las muestras de plasma obtenidas se almacenan a -80 °C antes de su uso. El contenido de TNF- α en plasma se determina usando un kit ELISA (R&D systems).

50

Efecto de la inhibición en la producción de TNF- α en ratas (administración oral)

55 Método:

Se administra por vía oral un compuesto de ensayo contenido en vehículo a ratas Lew hembra (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPAN). Dos horas después, se administra lipopolisacárido (LPS, 055:B6, Difco) por vía intravenosa a una dosis de 10 μ g/kg (teniendo cada grupo 5 animales). A un grupo de control se le administra vehículo por vía oral (5 animales). Noventa minutos después del tratamiento con LPS, se recoge sangre heparinizada a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Después, se centrifuga la sangre (12.000 rpm, 3 min, 4 °C) para obtener el plasma. Las muestras de plasma obtenidas se almacenan a -80 °C antes de su uso. El contenido de TNF- α en plasma se determina usando un kit ELISA (Genzyme/Techne, N° 10516).

60

65

La actividad de inhibición de la producción de TNF- α puede calcularse como proporción de inhibición (%) de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = \{(A_c - A_x) / A_c\} \times 100$$

5

A_b : valor medido con provocación de LPS sin la administración de compuesto de ensayo.

A_c : valor medido con provocación de LPS con la administración de compuesto de ensayo.

10

En caso de usar otra citocina como sustituta para TNF- α , los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la producción de citocinas pueden evaluarse modificando de manera adecuada los métodos descritos anteriormente. Por ejemplo, el ensayo puede efectuarse incubando un kit ELISA comercial para otra citocina (por ejemplo, una citocina tipo Th1 o Th2 tal como IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, TGF- β , interferón γ , etc.) como sustituto para el kit ELISA para TNF- α durante un periodo de tiempo adecuado para cada citocina y usando una sustancia capaz de inducir cada citocina (por ejemplo, forbol-12-miristato-13-acetato (PMA), concanavalina A (ConA), etc.).

15

(III) Experimentos para evaluar la eficacia del compuesto de la presente invención (modelo animal de enfermedades)

20

Puede confirmarse usando los siguientes experimentos que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos frente a enfermedades alérgicas. Por ejemplo, pueden confirmarse los efectos preventivos y/o terapéuticos frente a la dermatitis atópica o la rinitis alérgica mediante los siguientes experimentos.

Modelo de dermatitis retardada en ratón

25

Método:

30

Se afeite el vello abdominal de ratones macho BALB/cAnCrj (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPAN) de 14 semanas de edad. Al día siguiente, se aplican 0,1 ml de una solución de cloruro de picrilo al 7 % (PC, Tokyo Kasei Kogyo, N° de Cat. C0307) en etanol sobre toda la parte afeitada con una pipeta para de este modo sensibilizar al animal. Cuatro días después, se aplican 0,02 ml/oreja de una solución de PC al 2 % a la parte frontal y trasera de cada pabellón auricular usando una pipeta provocando la dermatitis retrasada en el ratón. Veinte horas después, se midieron los espesores de ambos pabellones auriculares con un medidor de espesor de dial (Ozaki Seisakusho) y se calcula la media para calcular el edema en los pabellones auditivos. Se suspende un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5 % 30 minutos antes de la provocación y después se administra por vía oral una vez o se administra como un agente para aplicación.

35

Como hapteno, también es posible usar 4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como sustituto para cloruro de picrilo.

40

Modelo de DTH en ratón

Método:

45

Se afeita el vello abdominal de los ratones (BALB/c machos) con una maquinilla y se aplica una solución de 2,4,6-trinitroclorobenceno (TNCB) en etanol (100 μ l) al 7 % (p/v) al abdomen para de este modo sensibilizar a los ratones. Siete días después de la sensibilización, se aplica solución de TNCB al 1 % en aceite de oliva en un pabellón auditivo (derecho, ambas caras) del ratón para la provocación. Se disuelve un compuesto de ensayo en un vehículo y después se administra por vía oral o se aplica a ambas caras de la oreja derecha (20 μ l) antes de la aplicación de TNCB. Al un grupo de control se le aplica el vehículo. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de TNCB, se mide el espesor del pabellón auricular del ratón con un medidor de espesor de dial (Ozaki Seisakusho) como indicación de la eficacia del modelo de DTH de ratón.

50

Como hapteno, también es posible usar 4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como sustituto para TNCB.

55

Modelo de ratón de dermatitis causada por la aplicación continua de hapteno

Método:

60

Se aplica una solución de TNCB (acetona:aceite de oliva = 4:1) (20 μ l) a un pabellón auricular (derecha, ambas caras) de ratones (Balb/c macho) para efectuar la sensibilización primaria. Siete días después de la sensibilización, se aplica solución de TNCB al 1 % (acetona:aceite de oliva = 4:1) (20 μ l) para la provocación (día 0). El mismo procedimiento del día 0 se repite en los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. Se disuelve un compuesto de ensayo en un vehículo y después se administra por vía oral o se aplica a ambas caras de la oreja derecha (20 μ l) antes de la aplicación de TNCB. Al un grupo de control se le aplica el vehículo. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de TNCB, se mide el espesor del pabellón auricular del ratón con un medidor de espesor de dial (Ozaki Seisakusho) como indicación de la eficacia del modelo de dermatitis inducida por la aplicación

65

continua de hapteno en ratón.

Como hapteno, también es posible usar 4-etoximetilen-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como sustituto para TNCB.

5 Efecto inhibidor del compuesto de la invención sobre el comportamiento de rascado espontáneo de ratones NC con aparición espontánea de dermatitis

Método:

10 Se emplean ratones NC macho que padecen aparición espontánea de dermatitis. Se coloca a los ratones en una jaula de control y se les deja aclimatarse al ambiente durante 30 minutos. Después, se graban en video los comportamientos de rascado al cabo de una hora en una sala sin seres humanos. Al reproducir el vídeo, una serie de movimientos de rascado de la cara, orejas, espalda, cuello y alrededor de estas partes con las patas traseras se consideran como comportamiento de rascado y estos comportamientos se cuentan. Se administra un compuesto de ensayo o un control (solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %) por vía oral de 3 a 5 veces en total a intervalos de 30 minutos. Inmediatamente después de la segunda administración, se graban en video los comportamientos de rascado y se cuentan durante 1 a 3 horas, de este modo efectuando la evaluación.

20 Efecto inhibidor sobre el rascado espontáneo de ratas BN con dermatitis inducida por DNFB

En primer lugar, se aplica repetidamente dinitrofluorobenceno (DNFB) al 0,3 % al cuero cabelludo de ratas Brown Norway (BN) para provocar la dermatitis. Después, se observa un aumento en los comportamientos de rascado durante de 24 a 72 horas después de la aplicación. Puede evaluarse el efecto del compuesto de la presente invención sobre los comportamientos de rascado.

Método:

30 Sobre el cuero cabelludo de ratas BN macho, se aplica como hapteno DNFB al 0,3 % disuelto en una mezcla de disolvente de acetona y aceite de oliva. A un grupo de no provocación se le administra la mezcla de disolvente de acetona y aceite de oliva. Una semana después, estas sustancias se aplican de nuevo sobre el cuero cabelludo y se repiten los procedimientos de aplicación tres veces en días alternos. Después, de 24 a 27 horas después de la cuarta aplicación, se graba a las ratas en una sala sin seres humanos. Al reproducir el vídeo, una serie de movimientos de rascado alrededor del sitio de aplicación del hapteno con las patas traseras se consideran como comportamiento de rascado y estos comportamientos se cuentan. Se administra un compuesto de ensayo o un control (solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa) por vía oral de 12 a 48 horas después de la tercera a sexta administración. A un grupo no provocado se le administra por vía oral solución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %. A partir de los 30 minutos después de la administración, se graban en video los comportamientos de rascado durante 3 horas y se cuentan, de este modo efectuando la evaluación.

40 Modelo de rinitis alérgica

Método:

45 Se administra ovoalbúmina a cobayas Crj Hartley (de 6 semanas de edad), en el procedimiento tal como se muestra en la Tabla 1 para construir de este modo un modelo de rinitis alérgica.

Tabla 1

Día	Dosis	Vía de administración
0	0,5 mg/0,5 ml	intraperitoneal
2	1,0 mg/0,5 ml	intraperitoneal
22	0,1 % 40 µl	Nasal (bilateral)
24	0,2% 40 µl	Nasal (bilateral)
27	0,4% 40 µl	Nasal (bilateral)
31	0,5% 40 µl	Nasal (bilateral)
36	1,0% 40 µl	Nasal (bilateral)
41	1,0% 40 µl	Nasal (bilateral)

50 Después de la iniciación durante 42 días,, se inserta un tubo en las vías aéreas de cada cobaya con anestesia y se mantiene a una temperatura constante mediante un calentador. Después, se gotean 40 µl de un compuesto de ensayo o suero salino en ambas cavidades nasales. Diez minutos después, se gotean 40 µl de ovoalbúmina en ambas cavidades nasales. Treinta minutos después del goteo de la ovoalbúmina, se elimina la hidratación de la nariz mediante un algodón absorbente. Quince minutos después, el algodón absorbente que se había pesado se inserta en

la nariz durante 15 minutos. La diferencia entre los pesos de algodón absorbente se referencia como la secreción nasal, de este modo efectuando la evaluación.

5 Puede confirmarse usando el siguiente experimento que los compuestos de la presente invención tienen efectos inmunosupresores. Por ejemplo, los efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención frente al rechazo de trasplantes puede confirmarse usando modelos de injerto de corazón, riñón, hígado, páncreas, pulmón, médula ósea o injertos de piel, o similares. Como ejemplo, se ilustrará a continuación un modelo de trasplante de corazón.

10 Modelo de trasplante de corazón de rata ectópico

10 Método:

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

15 Puede confirmarse usando los siguientes experimentos que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos frente a enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, pueden confirmarse los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la artritis reumatoide (por ejemplo, artritis, artritis deformante, etc.) usando los siguientes experimentos.

20 Efecto en modelo de artritis inducida por colágeno en rata

25 Método:

Se usan ratas DA hembra (SLC) de ocho semanas de edad. A lo largo del periodo del experimento, los animales se alimentan en una sala de alimentación acondicionada artificialmente a una temperatura de 24 ± 2 °C una humedad del 55 ± 5 % e iluminada cíclicamente durante 12 al día. Los animales se mantienen con alimentación sólida (CE-2; CLEA Japón) y agua corriente a voluntad. Después de alimentación durante 1 semana, los animales se usan en el experimento. Se construye un modelo de artritis inducida por colágeno del modo siguiente. A saber, se mezclan colágeno bovino tipo II (una solución al 0,3 %, COLLAGEN GIJUTSU KENSHUKAI; N° K-41, lote 11214, en lo sucesivo citado como CII) y adyuvante incompleto de Freund (DIDCO N° 0639-60, en lo sucesivo citado con IFA) a una proporción de CH:suero salino:IFA de 1:1:2 y la mezcla se trata con ultrasonidos (2 segundos x 3 veces a intervalos de 1 minuto) para preparar una emulsión. Esta emulsión (0,75 mg de CII/ml) se inyectan por vía subcutánea en porciones de 0,1 ml en 4 sitios de la espalda de la rata. Para sensibilización adicional, se administra por vía subcutánea 0,15 ml de esta emulsión en la raíz de la cola para inducir artritis. Se suspende un compuesto de ensayo en una solución de carboximetilcelulosa al 0,5 % y se administra por vía oral mediante alimentación forzada en el estómago usando una sonda oral dos veces al día (por la mañana y por la tarde) desde el día de administración hasta el día 28. La artritis se evalúa puntuando el grado de artritis de acuerdo con el método de Ostermann T., et al., (Inflamm. Res., 44, 258-263 (1995)). El volumen de la pata de cada animal individual puede medirse usando un pletismómetro (UNICOM, TK-101CMP).

40 Artritis inducida por cóctel de anticuerpos en ratón

45 Método:

Se administra un cóctel de anticuerpos contra colágeno de tipo II por vía intravenosa a ratones DBA/1 JNCrj macho a una dosis de 2 mg/0,5 ml/ratón. Tres días después, se administra lipopolisacárido por vía intraperitoneal a una dosis de 25 µg/0,1 ml/ratón para provocar artritis. En el día 10, pueden evaluarse las cuatro patas de cada animal puntuando en 4 grados, dependiendo de las intensidades de eritema y alargamiento. Se disuelve un compuesto de ensayo en una solución equimolar de hidróxido de sodio a 0,02 mol/l, después se diluye con agua destilada y se administra por vía oral tres veces al día 30 minutos antes de la administración de lipopolisacárido.

50 Modelo de artritis inducida por adyuvante

55 Método:

Se efectúa la evaluación usando ratas Lewis macho o hembra de 7 semanas de edad. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de la rata, una solución a 600 µg/100 µl de células *Mycobacterium butyricum* (Difco) secas, que se emplea como adyuvante, en parafina líquida se inyecta por vía subcutánea en la almohadilla de la pata trasera derecha. Por lo tanto, se construye un modelo de artritis inducida por adyuvante. El efecto terapéutico o preventivo se evalúa comparando un grupo de prueba al que se le ha administrado compuesto de ensayo con un grupo de control al que no se le administra.

65

Efecto del compuesto de la presente invención en la respuesta al dolor de un modelo de artritis inducido por adyuvante.

El efecto inhibitor de respuesta al dolor de un compuesto de ensayo en un modelo de artritis inducido por adyuvante (es decir, un modelo de dolor crónico por artritis) puede evaluarse usando la respuesta a fonación anormal como indicación.

Método:

Pueden usarse ratas Lewis macho de siete semanas.. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de la rata, una solución a 600 µg/100 µl de células *Mycobacterium butyricum* (Difco) secas, que se emplea como adyuvante, en parafina líquida se inyecta por vía subcutánea en la almohadilla de la pata trasera derecha. Por lo tanto, se construye un modelo de artritis inducida por adyuvante. Veintidós días después de la inyección de adyuvante, se dobla y estira la articulación de la rodilla de la pata trasera izquierda 5 veces antes de administrar un compuesto de ensayo por vía oral. Los individuos que muestran la respuesta anormal a fonación en cada ocasión se emplean en el experimento. Basándose en el volumen del edema en la pata trasera izquierda en el día anterior, las ratas se dividen en grupos, cada uno con 10 animales. Se administra por vía oral un compuesto de ensayo a varias dosis y 5 ml/kg de solución de metilcelulosa acuosa (control). Una, dos, tres y cuatro horas después de la administración, se observan las repuestas anormales a fonación. Los efectos analgésicos se evalúan doblando y estirando la articulación de la rodilla de la pata trasera izquierda 5 veces en cada momento de observación y los individuos que no muestran respuestas anormales a la fonación en cada ocasión se les consideran negativos en la respuesta anormal a fonación, mientras que los individuos que muestran respuesta anormal a fonación negativa en uno o más momentos de evaluación se consideran positivos para el efecto analgésico.

Modelo de extracción de menisco externo de ratón

Método:

Se alimenta a los conejos (conejos Kbs:NZW (sanos) hembra) durante 1 semana y después se les somete a la retirada del menisco mediante el siguiente método.

Se administra una inyección de Seractal al 2 % (0,05 ml/kg) en la parte trasera del cuello de los ratones. Después, se anestesia a los ratones por vía intravenosa administrando una inyección de Nembutal (20 mg/kg) en el borde auricular. Se desinfecta la rodilla derecha con una dilución de 5 veces de tintura de yodo. Si fuera necesario, se anestesia por vía tópica a los animales con una inyección de gotero de lidocaína al 2 % sobre la parte donde se ha practicado la incisión.

A continuación, se practica una incisión sobre el epitelio externo y la cápsula auricular de la pata trasera derecha a un ángulo de 90° del ligamento patelar. Se extirpa el ligamento colateral externo y después se extirpa el ligamento sesamoideo. En esta etapa, se administra una inyección por gotero de Bosmina para mantener la homeostasis. Se recoge el tejido unido al tejido anterior del menisco externo con fórceps y se tira hacia adelante del menisco y se corta a 1/3 del centro. Se lava el sitio quirúrgico con inyección de suero salino y se grapan la membrana sinovial y la cápsula auricular. Posteriormente se grapan la capa muscular y la piel externa de manera individual.

Después de la operación quirúrgica, se inyectan por vía intramuscular penicilina G potásica cristalina (5000 U/animal) y sulfato de estreptomycin (100 mg/animal) en la pata trasera izquierda para evitar infecciones. Se alimenta a los conejos hasta que se sacrifican en el día 7 después de la intervención quirúrgica. Durante el periodo de alimentación, se administra un compuesto de ensayo a cada dosis definida dos veces al día.

Se anestesia a los animales mediante inyección intravenosa de Nembutal (40 mg/kg) en el borde auricular y después se sacrifican mediante exsanguinación. Se extirpa la articulación de la rodilla derecha. Se practica una incisión en la articulación de la rodilla y se recogen el fémur y la cabeza tibial y se almacenan en formalina en tampón neutro al 10 % a temperatura ambiente. Después de recoger todas las muestras, se enmascaran el fémur y la cabeza de la tibia. Después, el área invadida se mide usando un microscopio estereoscópico.

Puede efectuarse la evaluación mediante un método de procesado estadístico mediante la comparación del área de cartílago invadida del grupo de control (vehículo) con la del grupo al que se le administra compuesto de ensayo mediante comparación múltiple de William (EXSAS, Ver 5.00).

El modelo experimental anteriormente descrito, en el que puede inducirse una fractura del cartílago muy similar a la artritis deformante humana, se ha aceptado generalmente como modelo de OA.

Puede confirmarse usando los siguientes experimentos que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos frente a enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, pueden confirmarse los efectos preventivos y/o terapéuticos frente a enfermedades nerviosas (esclerosis múltiple), enfermedad inflamatoria del intestino y hepatitis mediante los siguientes experimentos.

Modelo EAE (encefalomielitis alérgica experimental)

Método:

- 5 Usando ratas Lewis, se induce la encefalomielitis alérgica experimental usando varios antígenos, tales como médula espinal o MOG (glicoproteína mielínica de oligodendrocitos). Comparando un grupo al que se le ha administrado un compuesto de ensayo por vía oral con un grupo al que no se le ha administrado, puede evaluarse un efecto terapéutico o preventivo.

10 Modelo de colitis inducida por ácido acético

Método:

- 15 Se empaqueta la cantidad necesaria de ácido acético al 5 % en una jeringuilla de 1 ml provista de una sonda oral desechable (para ratones). Con anestesia de Somnopentilo, se inserta la sonda (a 5 cm desde el extremo) desde el ano hasta el intestino grueso a ratas macho SD(CD)IGS de 7 semanas de edad. Después de la inserción, se inyecta la solución de ácido acético al 5 % (0,25 ml) en el intestino grueso durante 10 segundos. Después, se retira la sonda y se cierra el ano durante aproximadamente 1 minuto. Se empaqueta la cantidad necesaria de suero salino en una jeringuilla de 50 ml provista de una sonda oral desechable (para ratones). Después, se inserta la sonda (a 8 cm desde el extremo) desde el ano hasta el intestino grueso. Después de la inserción, se lava el tracto intestinal con el suero salino (aproximadamente 10 ml).

- 20 Se administra por vía oral un compuesto de ensayo y un vehículo cada uno en una cantidad definida 30 minutos antes de provocar la colitis y 8 horas después de la provocación.

- 25 Veinte horas después de la provocación, se sacrifica a los animales y se extirpa el intestino grueso completo (desde el ano hasta la raíz del ciego). Se lavan los contenidos del intestino grueso con suero salino. Después de recortar el intestino grueso que se ha extirpado y lavado, se retira una porción a 9 cm de distancia del ano. Se retira el exceso de humedad de la parte del intestino grueso retirada y se determina el peso húmedo usando una balanza electrónica. Se calcula el área lesionada (mm^2) del intestino grueso extirpado mediante análisis por imagen.

30 Modelo de colitis inducida por TNBS

Método:

- 35 Con anestesia de Somnopentilo, se inserta una sonda oral flexible (a 8 cm desde el extremo) desde el ano hasta el intestino grueso de ratas SD(CD)IGS macho (de 7 semanas de edad). Después, se inyectan 50 mg de TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico)/etanol al 20 %/0,25 ml/rata o etanol al 20 %/0,25 ml/rata. Después de obturar el sitio de inyección, se deja reposar a los animales durante aproximadamente 2 horas para provocar colitis de este modo. Se administra por vía oral un compuesto de ensayo 30 minutos antes de la provocación y 8 horas después en el día de la provocación y dos veces al día (por la mañana y por la tarde) a partir del día siguiente. Tres días después de la provocación, se sacrifica a las ratas por exsanguinación con anestesia de éter. Se retira el intestino grueso y se lavan sus contenidos con suero salino. Después, se mide la longitud del intestino grueso completo. Después de cortar el intestino grueso, se retira una porción a 9 cm de distancia del ano. Se retira el exceso de humedad de la parte del intestino grueso retirada y se determina el peso húmedo usando una balanza electrónica.

45 Modelo de colitis ulcerosa crónica

Método:

- 50 Con anestesia de pentobarbital, se inyecta una solución de ácido acético al 1 % (10 ml/kg) desde el ano hasta la cavidad del intestino grueso de hámsteres sirios macho (de 6 a 7 semanas de edad) usando una sonda oral flexible para ratas. Después, se obtura el ano durante 30 minutos para así provocar colitis. A un grupo normal, se le inyecta agua destilada del mismo modo. Se administra un compuesto de ensayo por vía oral 18 horas y una hora antes de la provocación de la colitis y 6 horas después de la provocación, es decir, tres veces en total. Veinte horas después de la provocación, se sacrifica a los animales y se recoge una porción del intestino grueso (a 7 cm desde el ano). Se practica una incisión a lo largo de la membrana del tracto intestinal unida al sitio de la muestra recogida y se lava la parte interna de la membrana intestinal con suero salino (5 ml). Se fotografía la parte de la incisión del intestino grueso y se calcula la proporción de área ulcerada (área ulcerada total x 100/área total del intestino grueso). El sobrenadante del licor de lavado del intestino grueso se usa en una prueba de sangre oculta.

60

Efecto sobre la inhibición de colitis ulcerosa crónica

Método:

5 Se mantiene a ratones C57BL/6 macho con solución de dextrano sulfato de sodio al 7 % (en lo sucesivo citada como DSS) a voluntad. Desde el comienzo de la ingesta de solución DSS acuosa, se miden el peso corporal y la puntuación clínica en días alternos. La puntuación clínica se calcula como la suma de la puntuación de diarrea (normal: 0, heces sueltas: 2, diarrea: 4) y la puntuación de hematoquecia (normal: 0, hemorragia: 2, hemorragia grave: 4). En el día 10 de la ingesta de solución de DSS, se recoge sangre heparinizada a través de la postcava con anestesia de éter. Usando un contador de células sanguíneas, se mide el valor del hematocrito. Desde el día 0 hasta el día 10 de la ingesta de solución de DSS acuosa, se administra por vía oral un compuesto de ensayo a una dosis definida dos veces al día.

Efecto inhibidor en el modelo de hepatopatía inducida por galactosamina/LPS

Método:

15 Se administra un compuesto de ensayo a varias concentraciones a ratones macho (BALB/c, de 7 a 8 semanas de edad) que se habían sometido a ayuno durante toda la noche. Treinta minutos después, se administra una solución de una mezcla de galactosamina (700 mg/kg) y LPS (10 µg/kg) (Bacto W. *E. coli* 055:B5; fabricado por DIFCO Lab.) por vía intraperitoneal para provocar hepatopatía. Cada compuesto de ensayo se suspende en metilcelulosa al 0,5 %.

20 Siete horas después de la provocación, se recoge sangre heparinizada a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Después, se prepara inmediatamente el plasma. El alcance de la hepatopatía se evalúa usando como indicación un aumento de GPT en plasma. El GPT en plasma se mide con un autoanalizador usando un reactivo de medida de GPT (fabricado por Wako Pure Chemicals). Haciendo referencia al nivel de GPT en plasma entre un grupo no tratado y el grupo de hepatopatía inducida como el 100 %, puede calcularse la proporción de inhibición (%) del compuesto de ensayo.

25 Puede confirmarse que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos frente a fallo multiorgánico y septicemia usando el siguiente experimento.

Modelo de fallo multiorgánico

Método:

35 Se anestesia a ratas sometidas a ayuno durante aproximadamente 24 horas administrándoles pentobarbital por vía intravenosa (40 mg/kg). Después de ajustar catéteres a ambas venas femorales y una aguja alar a la vena de la cola, se administra lipopolisacárido (LPS, 0,3 mg/kg) y un compuesto de ensayo o un vehículo para la administración del compuesto de ensayo (en el vaso de un grupo de control) de manera continua a través de una vena al azar. Durante el periodo de administración, además se anestesia a los animales, en caso necesario dependiendo de si se despiertan. Seis horas después de iniciar la administración intravenosa continua, se recoge la sangre a través de la aorta abdominal. Después, se miden la actividad de elastasa, parámetros de fibrinólisis de coagulación (fibrinógeno, FDP, recuento de plaquetas, etc.) y los parámetros bioquímicos de la sangre (GOT, GPT, creatinina, BUN, etc.). Además, se determina una indicación de lesión pulmonar retirando los pulmones y midiendo el peso húmedo o midiendo la filtración al interior del pulmón de la proteína fluorescente administrada por vía sistémica.

45 (IV) Experimentos para evaluar el efecto inhibidor del compuesto de la presente invención frente a la enzima metabólica del fármaco y/o el efecto inhibidor frente a la inducción de la enzima metabólica del fármaco

Efecto inhibidor de CYP1A2 usando microsoma de expresión

Método:

55 Se emplea un microsoma de expresión de CYP1A2 (Gentest) preparado expresando en células linfoblásticas humanas como sistema de enzima. Como sustrato fluorescente, se emplea 3-ciano-7-coumarina (CEC, Molecular Probes).

60 Como sistema de reacción, se hace uso de un tampón fosfato (100 mmol/l, 200 µl; pH 7,4) que contiene al microsoma de expresión de CYP1A2 (0,05 mg/ml), MgCl₂ (5 mmol/l) y NADPH (1 mmol/l). A este sistema de reacción, se le añade el sustrato CEC fluorescente (concentración final de 10 µmol/l) y un compuesto de ensayo (concentración final de 3, 10 o 30 µmol/l) o α-naftoflavolona (concentración final de 0,003 o 0,01 µmol/l; TOKYO KASEI) empleado como inhibidor de control positivo y se efectúa la reacción a 37 °C durante 30 minutos. Se mide la intensidad de fluorescencia (Ex = 409 nm, Em = 409 nm) de un metabolito del sustrato (detector de fluorescencia: Spectra Max Gemini (Molecular Devices)).

65

El efecto inhibidor se evalúa como relación de inhibición (%) usando como indicación la inhibición de formación de metabolito por el compuesto de ensayo.

Actividad inhibidora contra CYP2C9 humana

Método:

La actividad inhibidora contra CYP2C9 humana del compuesto de la presente invención puede evaluarse mediante el método de Sato, et al., (Yakubutsudotai (Xenobio. Metabol. and Dispos), 16(2), 115-126 (2001)), que se mejora en la precisión de ensayo y/o sensibilidad de ensayo.

Actividad inhibidora contra CYP3A4 humana

Método:

La actividad inhibidora contra CYP3A4 humana del compuesto de la presente invención puede evaluarse mediante un método mejorado descrito en Drug Metabolism and Disposition, 28(12), 1440-1448 (2000)).

Por ejemplo, se prepara una solución de reacción que consiste en tampón fosfato potásico (pH 7,4) (concentración final: 200 mM), hexahidrato de cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), sustrato (7-benciloxiquinolina (7-BQ), concentración final: 40 µM), y microsoma de sistema de expresión (Daiichikagaku yakuhiin, concentración final: 0,25 mg/ml). Después, se dispensan 100 µl de la solución de reacción en placas de 96 pocillos, y se añaden 50 µl de una solución acuosa que contiene compuesto de ensayo y acetonitrilo al 0,8 %, para llevar a cabo una preincubación de 10 minutos a 37 °C. Después, se añaden 50 µl de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH, 4 mM) para iniciar la reacción. La intensidad de fluorescencia de cada pocillo se mide en el momento en que se añade NADPH y después de la incubación durante 30 minutos. Se mide la longitud de onda de excitación a 409 nm y la longitud de onda de emisión a 530 de quinolinol, que es un metabolito del sustrato. La relación de inhibición (%) del compuesto de ensayo se calcula mediante la siguiente fórmula de cálculo para obtener el valor de CI₅₀.

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = [1 - \{(\text{valor medido cuando se añade un compuesto de ensayo}) - (\text{valor en blanco}) / (\text{valor de control} - \text{valor en blanco})\}] \times 100$$

Efecto inductor de CYP3A4 humana

Método:

Se cultivan células HepG2 en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5 % usando un medio (MEM(+)) preparado mezclando medio esencial mínimo Eagle (MOD) con sales de Earle sin L-glutión (fabricado por ICN, producto N° 1210254) 1/100 veces la cantidad de aminoácidos no esenciales para MEM Eagle (100x) (fabricado por ICN, producto N° 1681049), antibiótico-antimicótico ((100x), fabricado por GIBCO, producto N° 15240-096), L-glutamina 200 mM ((100x), GIBCO, producto N° 25030-081) y 1/10 veces la cantidad de suero fetal bovino (Sigma, producto N° F9423). El medio se reemplaza a intervalos de 2 a 3 días y una porción de aproximadamente 1/5 de las células que se mantienen en confluencia se subcultivan una vez a la semana. Las células HepG2 prácticamente confluentes que se han cultivado en un matraz de cultivo (225 cm²) se siembran en una placa de 24 pocillos (IWAKI, producto N° 3820-024) a una densidad de 5 x 10⁴ células (NEM (+) 500 µl/pocillo en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 2 días. Posteriormente, se lleva a cabo la transducción del modo siguiente. Se añade a cada pocillo (MEM 100 µl) de la placa de 24 pocillos una solución que contiene vector hPXR preparado de manera autógena (10 ng), vector de CYP3A4 (200 ng) y vector pRL-TK (200 ng) y reactivo Tfx (Nombre comercial)-20 preparado previamente (0,75 µl, Promega, N° de producto E2391, preparado de acuerdo con el manual adjunto). Después de mezclar mediante inversión varias veces, se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos (solución de mezcla de ADN-liposoma). Las células que se han cultivado durante 2 días se lavan con PBS(-) (1 ml por pocillo) y después se añade la solución de mezcla de ADN-liposoma preparada anteriormente (100 µl). Después de cultivar las células en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 1 hora, se añade MEM(+) (440 µl/pocillo) y un compuesto de ensayo (ajustado a una concentración de 10 veces la concentración final usando MEM(+) que contiene DMSO al 1 %, 60 µl/pocillo) y las células se cultivan en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 2 días más. Después, las células que se han cultivado durante 2 días después de la adición del compuesto de ensayo se lavan con PBS(-) (1 ml por pocillo) una vez y se añade un tampón de lisis pasiva (PLB) (100 µl/pocillo). La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos o más (solución de lisis). Una porción de 20 µl/pocillo de la solución de lisis preparada de este modo se transfiere a una placa de 96 pocillos (Perkin Elmer, producto N° 23300) y se añade un reactivo de ensayo de luciferasa II (LARII) (100 µl/pocillo). Después de 2 a 24 segundos, se añade un reactivo Stop & Glo (100 µl/pocillo) y después se mide la quimioluminiscencia de cada pocillo durante un periodo de 2 a 14 segundos usando un luminómetro (MicroLumat LB96P, Berthold JAPÓN). Los reactivos empleados (PLB, LARII y el reactivo Stop & Glo) se preparan y manipulan de acuerdo con el manual adjunto al Sistema de Ensayo Indicador Dual-Luciferase® (Promega, producto N° E1910).

La actividad inductora de CYP3A4 se calcula haciendo referencia a un aumento de la actividad transcripcional de CYP3A4 en el caso de usarse Rifampicina (10 µmol/l) como control positivo al 100%.

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

Prueba de mutagenicidad

5 La mutagenicidad de los compuestos de la presente invención puede evaluarse de acuerdo con el método descrito en Anei-ho ni Okeru Henigensei Shiken-Tesuto Gaidorain to GLP (Prueba de Mutagenicidad de acuerdo con la Ley de Salud Ocupacional y Seguridad - Guía de Pruebas y GLP-) (editado por la División de Investigación de Sustancias Químicas, Departamento de Seguridad Industrial y Salud, Ministerio de Trabajo; Japan Industrial Safety and Health Association, 1991, capítulo 4).

10

Prueba de toxicidad aguda simple en rata

15 El compuesto de ensayo se administra a una rata Crj:CD (SD) de seis semanas de edad mediante dosificación intravenosa o administración oral. La toxicidad puede evaluarse contrastando con el valor de no adición del compuesto de ensayo. La evaluación básica de la toxicidad puede efectuarse mediante, por ejemplo, la observación del estado de rendimiento o actividad locomotora, etc.

Cardiotoxicidad en ratas (braquicardia)

20 Usando ratas SD, se insertan catéteres en la vena yugular y la arteria carótida (o la vena femoral y la arteria femoral) bajo anestesia. La punta de la cánula arterial se conecta a un transductor de presión (DX-100, NIHON KOHDEN) y se miden la presión sanguínea y el ritmo cardíaco respectivamente mediante un amplificador de presión de estrés (AP-641G, NIHON KOHDEN) y un medidor del ritmo cardíaco instantáneo (AT-601G, NIHON KOHDEN). Bajo anestesia o propiciando el despertar, se administra un compuesto de ensayo por vía intravenosa u oral y se controlan los cambios en la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

25

(ii) Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención contra corriente de hERG I_{Kr}

Método

30

De acuerdo con el informe de Zou, *et al.*, (*Biophys. J.*, 74, 230-241 (1998)), usando células HEK293 que sobreexpresan el gen ether-a-go-go-related (hERG), la corriente máxima de cola de la corriente de hERG I_{Kr} inducida por pulso de despolarización, seguida de pulso de repolarización se mide mediante registro de pinzamiento zonal. La velocidad de cambio (relación de inhibición) se calcula comparando la corriente máxima de cola entre antes de la adición del compuesto de ensayo y 10 minutos después. La influencia del compuesto de ensayo contra la corriente de hERG I_{Kr} puede evaluarse mediante la relación de inhibición.

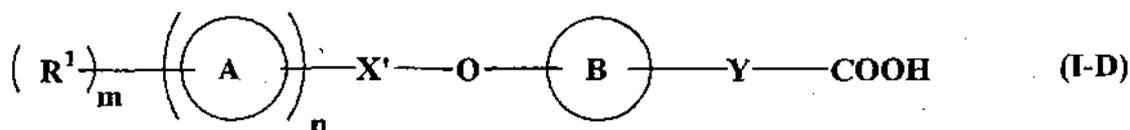
35

Proceso para la preparación del compuesto de la presente invención:

40 El compuesto representado por la fórmula (I) en la presente invención puede prepararse mediante métodos mejorados de manera adecuada y métodos conocidos combinados, tales como los métodos descritos en el documento WO 02/092068, Synth. Commun., 33(19), 3347 (2003), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Ed., (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)) y similares, métodos descritos más adelante y/o el método de acuerdo con estos, o los métodos descritos en los Ejemplos. En cada uno de los métodos descritos más adelante, puede usar un material de partida como sal del mismo. Un ejemplo de la sal incluye una variedad de sales descritas como sal del compuesto representado por la fórmula (I) descrita anteriormente.

45

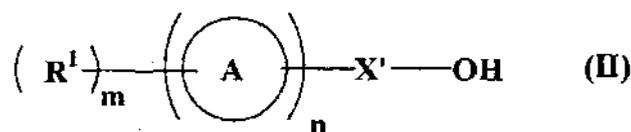
Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto donde X está enlazado al anillo B mediante oxígeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-D):



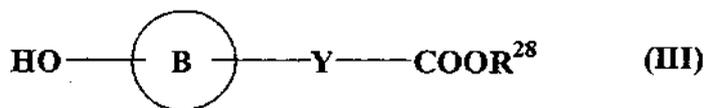
50

donde X' representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 7 átomos en su cadena principal; y otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; pueden prepararse mediante los siguientes métodos (1) o (2).

55 (1) Un compuesto representado por la fórmula (I-D) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II):



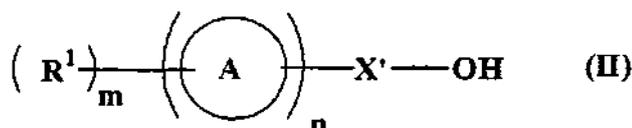
donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (III);



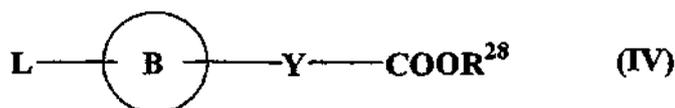
5 donde R^{28} representa un átomo de hidrógeno o un grupo para proteger un grupo carboxi; y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente;

a una reacción de Mitsunobu, seguido de una retirada del grupo protector, si fuera necesario. Esta reacción de Mitsunobu, que se conoce públicamente, se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar estos compuestos de 0 a 60 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.) en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), etc.) y un compuesto fosfina (trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada por polímero, etc.). La retirada del grupo para proteger un grupo carboxi puede realizarse por un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento WO 02/092068 o un método similar y/o el método descrito en Projective Groups in Organic Synthesis, T.W Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999). El grupo para proteger un grupo carboxi no está particularmente restringido y puede hacerse uso de uno arbitrario además de los grupos descritos anteriormente en la medida que puedan retirarse fácil y selectivamente.

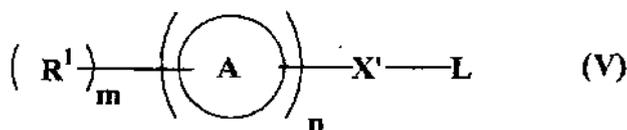
(2) Un compuesto representado por la fórmula (I-D) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II):



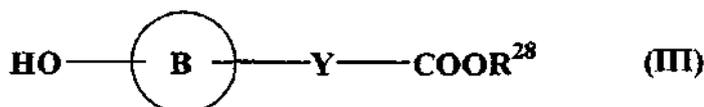
20 donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (IV):



25 donde L representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo (OMs), toluenosulfonilo (OTs), trifluorometanosulfonilo (OTf), alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo o hidroxisulfonilo; y otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; o un compuesto representado por la fórmula (V):



30 donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (III):

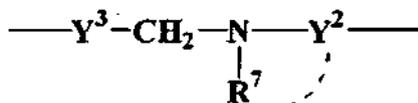


35 donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente; respectivamente, a reacciones de eterificación, seguido de una retirada del grupo protector, si fuera necesario. Estas reacciones de eterificación, que se conocen públicamente, se realizan, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, metil *t*-butil éter, etc.), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc) o un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), una

solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos La retirada del grupo protector puede realizarse por un método similar a los descritos anteriormente.

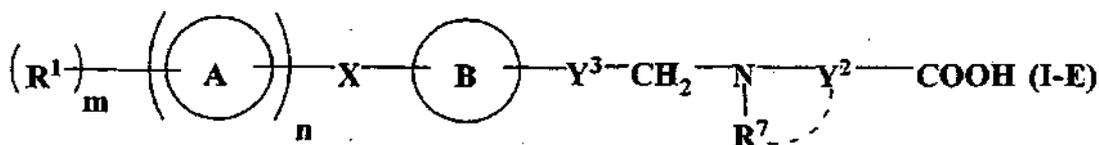
Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), un compuesto donde Y representa:

5



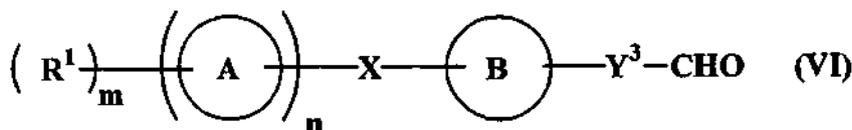
donde Y² e Y³ representan cada uno independientemente un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal (a condición de que la suma de los átomos de su cadena principal de Y² e Y³ no exceda de 8); y R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente o un átomo en el espaciador representado por Y², puede tomarse junto con R⁷ para formar un grupo heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes; a saber, un compuesto representado por la fórmula (I-E):

10



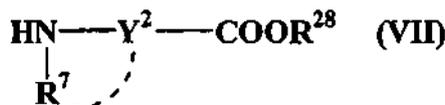
15

donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; pueden prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (VI):



20

donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (VII):



25

donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; a una reacción de aminación reductora, seguido de una retirada del grupo protector, si fuera necesario. Esta reacción de aminación reductora, que se conoce públicamente, se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos a una temperatura de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (N,N-dimetilformamida, diclorometano, etc., tanto solos o en forma de un disolvente mixto que comprende dos o más de estos disolventes a cualquier tasa de mezclado arbitraria) en presencia o ausencia de un ácido orgánico (ácido acético, etc.) o en presencia o ausencia de una base orgánica (triethylamina, hidrogenocarbonato sódico, etc.) con el uso de un agente reductor (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de tetrabutilamonio, etc.) La retirada del grupo protector puede realizarse por un método similar a los descritos anteriormente.

35

Los compuestos representados por las fórmulas (II) a (VII) que se usan como los materiales de partida en la presente invención son conocidos públicamente por si mismos o pueden prepararse fácilmente por métodos públicamente conocidos.

40

En cada reacción de la memoria descriptiva, puede usarse un reactivo en fase sólida que es soportado por polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno o polietilenglicol etc.).

45

En cada reacción de la memoria descriptiva, los productos obtenidos pueden purificarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede realizarse por destilación a presión atmosférica o reducida, por cromatografía líquida de alto rendimiento con gel de sílice o silicato de magnesio, por cromatografía de capa fina, mediante resina de intercambio iónico, mediante resina neutralizante, por cromatografía en columna, mediante lavado o mediante

recristalización. La purificación puede realizarse en cada reacción o después de varias reacciones.

Aplicación a compuestos farmacéuticos:

5 Los compuestos que tienen la capacidad de unirse a un receptor de S1P (en particular, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG- 6) son útiles como inmunosupresores. El modo de unión a EDG-1 es preferentemente una acción agonista.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-S-7), sales de los mismos, solvatos de los mismos o profármacos de los mismos son compuestos que tienen una capacidad para unirse a EDG-6 y muestran acción farmacológica prolongada. Por lo tanto, son útiles como agentes preventivos y/o remedios en mamíferos, en particular, seres humanos para el rechazo de trasplantes, rechazo de un órgano trasplantado, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, 15 úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, angina, ictus, lesión traumática, enfermedades genéticas y similares.

20 Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista frente a EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como agentes preventivos y/o remedios para rechace de trasplantes, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y similares.

25 Cuando el compuesto representado por la fórmula (I-S-7) en la presente invención o una preparación combinada del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) y otros fármacos se usa para el fin anteriormente descrito, puede administrarse normalmente por vía sistémica o local, generalmente mediante administración oral o parenteral. Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, la edad, peso corporal, síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, y la duración del tratamiento. En seres humanos adultos, las dosis por persona son generalmente desde 1 ng hasta 100 mg, por administración oral, hasta varias veces al día, y 30 desde 0,1 ng hasta 100 mg, por administración parenteral, hasta varias veces al día, o mediante administración continua desde 1 hasta 24 horas al día a través de la vena. Como se ha descrito anteriormente, las dosis a usar dependen de varias condiciones. Por lo tanto, hay casos en los que pueden usarse dosis menores o mayores de los intervalos indicados anteriormente.

35 Cuando el compuesto representado por la fórmula (I-S-7) en la presente invención o una preparación combinada del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) se administra, se usa en forma de sólido para administración oral, formas líquidas para administración oral, inyecciones, linimentos, supositorios, gotas oculares o inhalantes para administración parenteral o similares.

40 Las formas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos dispersables, y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Los comprimidos incluyen comprimidos sublinguales, comprimidos adhesivos bucales, comprimidos de rápida disgregación bucal y/o similares. Asimismo, en dichas formas sólidas, uno, dos o más principios activos pueden mezclarse con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona o aluminato de metasilicato de magnesio), un disgregante (tal como glicolato de celulosa cálcica), lubricantes (tales como estearato de magnesio), un agente estabilizante, y un adyuvante de disolución (tal como ácido glutámico o ácido aspártico) y se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las formas sólidas pueden, si se desea, recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato hidroxipropilmetilcelulosa), o recubrirse con dos o más revestimientos. Adicionalmente, el recubrimiento puede incluir 50 la contención dentro de cápsulas de material absorbible, tal como gelatina.

Los comprimidos sublinguales se producen de acuerdo con un método conocido de manera convencional. Por ejemplo, uno, se usan dos o más sustancias activas después de efectuar las preparaciones farmacéuticas mediante los procedimientos de la técnica mezclando con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, glicolato de celulosa cálcica, etc.), un lubricante (tal como estearato de magnesio), etc.), un agente de aumento de volumen (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), goma xantana, goma guar, etc.), un adyuvante de aumento de volumen (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. Asimismo, si es necesario, pueden recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o recubrirse con dos o más revestimientos. Además, si es necesario, también pueden añadirse al mismo un agente conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares agentes aditivos usados de manera general. 65

Los comprimidos adhesivos bucales se producen de acuerdo con un método conocido de manera convencional. Por ejemplo, uno, se usan dos o más sustancias activas después de efectuar las preparaciones farmacéuticas mediante los procedimientos de la técnica mezclando con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, glicolato de celulosa cálcica, etc.), un lubricante (tal como estearato de magnesio, etc.), un agente adhesivo (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), goma xantana, goma guar, etc.), un adyuvante la adhesión (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. Asimismo, si es necesario, pueden recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o recubrirse con dos o más capas. Además, si es necesario, también pueden añadirse al mismo un agente conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares agentes aditivos usados de manera general.

Los comprimidos bucales de dispersión rápida se producen de acuerdo con un método conocido de manera convencional. Por ejemplo, uno, se usan dos o más sustancias activas tal cual o después de efectuar preparaciones farmacéuticas mediante procedimientos de la técnica mezclando sustancias activas, preparadas recubriendo las partículas de material en polvo o de material granulado con un agente de recubrimiento adecuado (tal como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de acrilato-metacrilato, etc.) y un plastificante (tal como polietilenglicol, citrato de trietilo, etc.), con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, glicolato de celulosa cálcica, etc.), un lubricante (tal como estearato de magnesio, etc.), un adyuvante de dispersión (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. Asimismo, si es necesario, pueden recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o recubrirse con dos o más capas. Además, si es necesario, también pueden añadirse al mismo un agente conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares agentes aditivos usados de manera general.

Las formas líquidas para administración oral incluyen soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. En dichas formas, uno, dos o más compuestos activos pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en diluyentes usados de manera común en la técnica (tal como agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además, dichas formas líquidas pueden también comprender algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, aromas, conservantes o agentes tamponadores.

El agente para administración parenteral puede estar en forma de, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, compresas húmedas, pastas, linimentos, nebulizados, inhalantes, pulverizadores, gotas oculares, colirios o similares. Cada uno de estos agentes contiene uno o más materiales activos y se preparan mediante cualquier método conocido o formulación usada de manera común.

La pomada se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se trituran o disuelven en una base para preparar dicha pomada. La base de pomada se selecciona a partir de materiales conocidos o usados de manera común. En detalle, puede usarse un ácido alifático superior o un éster de ácido alifático superior (por ejemplo, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico), cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena, ceresina), tensioactivo (por ejemplo, éster de ácido polioxietilenoalquileterfosfórico), alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico), aceite de silicio (por ejemplo, dimetil polisiloxano), hidrocarburo (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de turpentina), agua, acelerador de la absorción y un agente preventivo del eccema individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base puede comprender adicionalmente un agente humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un perfume, etc.

El gel se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se disuelven en una base para preparar dicho gel. La base de gel se selecciona a partir de materiales conocidos o usados de manera común. Por ejemplo, alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), agente gelificante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa), agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina), tensioactivo (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), goma, agua, acelerador de la absorción, y agente preventivo de eccemas se usan por individual o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de gel puede comprender adicionalmente un

humectante, un antioxidante, un perfume, etc.

La crema se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se disuelven en una base para preparar dicha crema. La base de crema se selecciona a partir de materiales conocidos o usados de manera común. Por ejemplo, se usan éster de ácido alifático superior, alcohol inferior, hidrocarburo, alcohol polivalente (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol), alcohol superior (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol), emulsionante (por ejemplo, alquil éter de polioxietileno, éster de ácido alifático), agua, acelerador de la absorción, y un agente preventivo del eccema individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de crema puede comprender adicionalmente un agente humectante, un antioxidante, un perfume, etc.

La compresa húmeda se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que después se extiende sobre un soporte para preparar dichas compresas húmedas. La base de compresas húmedas se selecciona a partir de materiales conocidos o usados de manera común. Por ejemplo, puede usarse un agente espesante (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa), agente espesante (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol), cargas (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio), agua, ayudantes de la disolución, agente de adherencia, y un agente preventivo del eccema individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de compresa húmeda puede comprender adicionalmente un agente humectante, un antioxidante, un perfume, etc.

El agente de pegado se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que después se extiende sobre un soporte para preparar dicho agente de pegado. La base del agente de pegado se selecciona a partir de materiales conocidos o usados de manera común. Por ejemplo, puede usarse base de polímero, grasa y aceite, ácido alifático superior, agente adherente y un agente preventivo del eccema individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de agente de pegado puede comprender adicionalmente un agente humectante, un antioxidante, un perfume, etc.

El linimento se prepara mediante cualquier formulación conocida o usada de manera común. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se disuelven, suspenden o emulsionan en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol), ácido alifático superior, glicerina, jabón, emulsionante, agente suspensor, etc., solos o en combinación con dos o más de los mismos, para preparar dicho linimento. El linimento puede comprender adicionalmente un humectante, un antioxidante, un perfume, etc.

El nebulizado, inhalante, pulverizador y aerosol pueden contener cada uno un estabilizante, tal como hidrogenosulfito sódico y un tampón capaz de proporcionar isotonicidad, tal como un agente isotónico (por ejemplo, cloruro sódico, citrato de sodio, ácido cítrico). Para el proceso de preparación del pulverizador, puede hacerse referencia a las Patentes de los Estados Unidos N° 2.868.691 y 3.095.355.

La inyección para administración parenteral puede estar en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones o inyecciones sólidas para disolverse o suspenderse en un disolvente al uso. La inyección se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno, dos o más materiales activos en un disolvente. Como disolvente puede usarse agua destilada para inyección, suero salino, aceite vegetal, alcohol tal como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, etc., individualmente o en combinación. La inyección puede comprender adicionalmente un humectante, una ayuda a la disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polisolvato 80 (nombre comercial)), un agente suspensor, un emulsionante, un emoliente, un tampón, un conservante, etc. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un proceso aséptico. Como alternativa, un agente sólido aséptico, tal como un producto criodesecado que se ha preparado previamente puede hacerse aséptico o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes de usarse.

Las gotas oculares para administración parenteral pueden estar en forma de líquido, suspensiones, emulsiones o pomadas o puede disolverse en un disolvente al uso. Estas gotas oculares se preparan mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, uno, dos o más materiales activos se disuelven, suspenden o emulsionan en un disolvente. Como disolvente para las gotas oculares puede usarse agua purificada esterilizada, suero salino u otros disolventes acuosos o no acuosos (por ejemplo, aceite vegetal), individualmente o en combinación. Las gotas oculares pueden comprender un agente isotónico (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada), un agente tamponador (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), un tensioactivo (por ejemplo, Polisolvato 80 (nombre comercial)), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno), un estabilizante (citrato de sodio, edetato de sodio), un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), etc., seleccionados de manera adecuada según sea necesario. Las gotas oculares se esterilizan en la etapa final o se preparan mediante un proceso aséptico. Como alternativa, un agente sólido aséptico, tal como un producto criodesecado que se ha preparado previamente puede hacerse aséptico o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes de usarse.

El inhalante para administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede disolverse o suspenderse en agua u otro medio al uso adecuado. Estos

inhalantes se preparan mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados adecuadamente entre conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), colorantes, agentes tamponadores (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), aceleradores de la absorción, etc. según sea necesario.

El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados de manera adecuada entre emolientes (por ejemplo, ácido esteárico y una sal del mismo), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina), vehículos (por ejemplo, lactosa, celulosa), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), aceleradores de la absorción, etc., si fuera necesario.

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

Otros ejemplos de la composición para administración oral incluyen medicación sublingual para administración sublingual, supositorios para administración rectal y pesarios para administración vaginal preparados mediante una formulación ordinaria que comprende uno o más materiales activos.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7) puede administrarse como una preparación combinada combinando otros agentes farmacéuticos para los fines de

- 1) suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y la absorción y la reducción de la dosis del compuesto y/o
- 3) la reducción de los efectos secundarios del compuesto.

La preparación combinada del compuesto de la presente invención de fórmula (I) con otros agentes farmacéuticos puede administrarse en forma de un agente compuesto en el que ambos componentes forman un compuesto en una preparación o pueden estar en una forma en la que se administran por medio de preparaciones separadas. En caso de administración por medio de preparaciones separadas incluye una administración simultánea y administraciones separadas en el tiempo. En el caso de administraciones separadas en el tiempo, el compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7) puede administrarse en primer lugar, seguido de la administración del otro agente farmacéutico o el otro agente farmacéutico puede administrarse en primer lugar seguido de la administración del compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7). Los métodos para cada una de las administraciones son iguales o diferentes.

La preparación combinada con otros agentes farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención no está limitado a los ejemplificados en la presente invención. Asimismo, se incluye la preparación combinada con otros agentes farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención, no solo la que se ha descubierto hasta ahora, sino también la que se pueda descubrir en el futuro basándose en el mecanismo anteriormente descrito.

Las enfermedades contra las que los fármacos combinados tal como se describen anteriormente tienen efectos preventivos y/o terapéuticos no están particularmente restringidas. A saber, pueden ser enfermedades en las cuales los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-S-7) puedan verse complementados y/o potenciados. Por ejemplo, pueden citarse otros inmunosupresores, antibióticos, etc como fármacos para su uso para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos para el rechazo de trasplante para los que el agonista de EDG-6 sea aplicable. Pueden citarse esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, fármacos antirreumáticos de acción lenta), pueden citarse otros inmunosupresores, inhibidores de linfocitos T, preparaciones enzimáticas antiinflamatorias, agentes protectores del cartilago, prostaglandinas, inhibidores de prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6 (incluyendo preparaciones proteicas, tales como anticuerpo anti-receptor de IL-6), inhibidores de TN- α (incluyendo preparaciones proteicas, tales como anticuerpo anti-TNF- α), agonistas de interferón γ , inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de metaloproteína y similares como fármacos para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades autoinmunes. Los agonistas de EDG-6 pueden usarse en combinación con estos. Los fármacos relacionados para su uso como complementos y/o potenciadores de los efectos preventivos y/o terapéuticos en las enfermedades alérgicas, los ejemplos de fármacos para su uso para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos frente a la dermatitis atópica incluyen inmunosupresores, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, fármacos antihistamínicos, preparaciones de forskolina, inhibidores de fosfodiesterasa, estimulantes del receptor 2 cannabinoide y similares.

Los ejemplos de inmunosupresores incluyen azatioprina (nombre comercial: IMULAN y AZANIN), mizoribina (nombre comercial: BREDININ), metotrexato (nombre comercial: METHOTREXATE, RHEUMATREX), micofenolato de mofetilo (nombre comercial: CELLCEPT), ciclofosfamida (nombre comercial: ENDOXAN P), ciclosporina A (nombre comercial: NEORAL, SANDIMMUN), tacrolimus (FK506, nombre comercial: PROGRAF), sirolimus (RAPAMYCIN), everolimus (nombre comercial: CERTICAN), prednisolona (nombre comercial: PREDONIN), metilprednisolona (nombre

comercial: MEDROL), ortoclona OKT3 (nombre comercial: MUROMONAB CD3), globulina anti linfocitos humanos (ALG, nombre comercial: ALBULIN), desoxiespergualina (DSG, clorhidrato de gusperimus, nombre comercial: SPANIDIN) y similares.

5 Los ejemplos de antibióticos incluyen cefuroxina sódica, trihidrato de meropenem, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuten, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o clorhidrato cefetamet pivoxilo, etc.

10 Los ejemplos de antibióticos como inhalante incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o clorhidrato cefetamet pivoxilo, etc.

15 Respecto al esteroide, en el caso de preparaciones externas, los ejemplos incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furanocarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato valerato de prednisolona, acetato de fluocinolona, propionato de beclometasona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona, dipropionato de aclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, dipropionato de beclometasona, fludoxicortida y similares. Los ejemplos de medicinas internas e inyecciones incluyen acetato de
20 cortisona, hidrocortisona, fosfato de sodio e hidrocortisona, succinato de sodio e hidrocortisona, acetato de fludocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de sodio y prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato de sodio y prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de sodio y metilprednisolona, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de sodio y dexametasona, palmitato de dexametasona,
25 acetato de parametasona, betametasona y similares. Los ejemplos de inhalaciones incluyen dipropionato de beclometasona, fluticasona propionato, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, mometasona furoato, prasterona sulfato de sodio, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, succinato de sodio y metilprednisolona y similares.

30 Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen sasaprina, salicilato de sodio, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropil azuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmentina sódica, Clinoril, fenbufen, napmetona, proglumetacina, indometacina farnesilo, acetaminofeno, proglumetacina maleato, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina,
35 pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, crema de napageln, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, Migrenina, Saridon, Sedes G, Ampilo N, Sorbon, antipiréticos de sistema de pirina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, formulación de simetrida, y antipiréticos de sistema antipirina, etc.

40 Los ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, fármacos antirreumáticos de acción lenta) incluyen, por ejemplo, tioglucosa de oro, aurotiomalato sódico, auranofina, actarit, preparaciones de D-penicilamina, lobenzarit disódico, bucilamina, hidroxicloeroquina, salazosulfapiridina, metotrexato, y leflunomida, etc.

45 Los ejemplos de preparaciones enzimáticas antiinflamatorias incluyen, por ejemplo, cloruro de lisozima, bromelaina, pronasa, serrapeptasa, o estreptocinasa-estreptodomasia, etc.

50 Los ejemplos de agentes condroprotectores incluyen, por ejemplo, hialuronato sódico, glucosamina, sulfato de condroitina, y polisulfato de glucosaminoglucano, etc.

Los ejemplos de prostaglandinas (en lo sucesivo citados como "PG") incluyen agonistas de receptor de PG, y antagonistas de receptor de PG, etc. Los ejemplos de receptor de PG incluyen receptor de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), receptor de PGD (DP, CRTH2), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP), o receptor de TX (TP), etc.

55 Los ejemplos de inhibidor de sintasa de prostaglandinas incluyen, por ejemplo, salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, Meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piroxicam, piroxicam betadex, cinnamato de piroxicam, indometacinato de tropina, zaltoprofeno, y pranoprofeno, etc.

60 Los ejemplos de inhibidor de IL-1 (incluyendo preparación proteica tal como antagonista de receptor de IL-1 humana) incluyen, por ejemplo, anakinra, etc.

Los ejemplos de inhibidor de IL-6 (incluyendo preparación proteica tal como anticuerpo anti-receptor de IL-6) incluyen, por ejemplo, MRA, etc.

65

Los ejemplos de inhibidores de TNF- α (incluyendo una preparación proteica, tal como anticuerpo anti-TNF- α) incluyen, por ejemplo, infliximab, adalimumab, etanercept, etc.

5 Los ejemplos de inhibidor de fosfodiesterasa incluyen, por ejemplo, rolipram, cilomilast (nombre comercial: Ariflo), Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfillina (BGL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4386, IC-485, u ONO-6126 como inhibidor de PDE-4, etc.

10 Los ejemplos de inhibidor de liberación de mediador incluyen tranilast, cromoglicato sódico, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, y pemilolast sódico, etc.

15 Los ejemplos de antihistamínicos incluyen fumarato de cetotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, axatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, mometasona furoato, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, y acribastina, etc.

20 Toxicidad:

Los compuestos de la presente invención tienen baja toxicidad y, por tanto, se consideran como suficientemente seguros cuando se usan como fármacos.

25 Efecto de la presente invención:

Los compuestos que tienen la capacidad de unirse a un receptor de SIP (en particular, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG- 6) son útiles como inmunosupresores.

30 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), sales de los mismos, solvatos de los mismos o profármacos de los mismos son compuestos que tienen una capacidad para unirse a EDG-6 y muestran acción farmacológica prolongada. Por lo tanto, son útiles como agentes preventivos y/o remedios en mamíferos, en particular, seres humanos para el rechazo de trasplantes, rechazo de un órgano trasplantado, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

35 Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista frente a EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como agentes preventivos y/o remedios para rechace de trasplantes, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y similares.

40 Mejor modo para realizar la presente invención

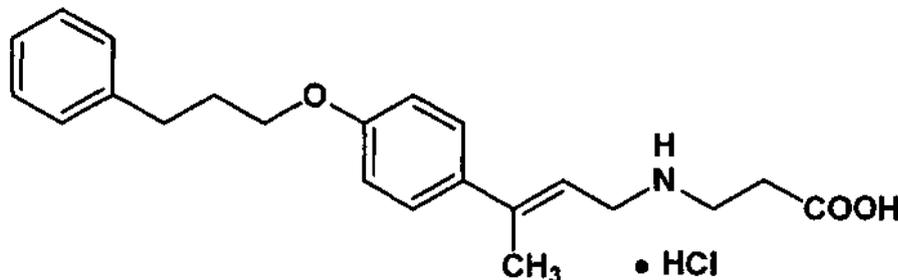
45 La presente invención se describirá con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no debe interpretarse como que está restringida a los mismos. Con respecto a la separación cromatográfica o TLC, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elusión o un disolvente de desarrollo empleado y la proporción se expresa en volumen. El amoniaco acuoso usado en la TLC, es un amoniaco acuoso al 28 % disponible en el mercado. Con respecto a la RMN, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente para la medición. A menos que se indique otra cosa, se realizó EM usando el método ESI (ionización por electronebulización) y únicamente se detectaron iones catiónicos (pos.).

50 La nomenclatura de los compuestos en la presente invención se realizó mediante un sistema informatizado para denominar un compuesto, generalmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC, tal como ACD/Name (marca registrada, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.) o ACD/Name Batch (marca registrada, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.), o de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC.

55

Ejemplo de preparación 29

Clorhidrato del ácido 3-((2E)-3-[4-(3-fenilpropil)fenil]-2-butenil)amino)propanoico:



5

A una suspensión de β-alanina (433 mg) en metanol (30 ml), se le añadió hidróxido sódico (204 mg). Después, se añadió trimetoximatano (532 μl) a la mezcla a 0 °C. Además, se añadió una solución de (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal (1,43 g) en una mezcla de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (221 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N (5,5 ml), la mezcla de reacción se concentró. Al residuo obtenido de esta manera se le añadió un disolvente mixto de cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:10:1, seguido de filtración. Al precipitado obtenido de esta manera se le añadió agua y la mezcla se centrifugó para dar un precipitado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4). A una suspensión del producto purificado en dioxano (100 ml) y agua (15 ml), se le añadió una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano (0,9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (1,16 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Punto de fusión: 181-186 °C;
 TLC: Fr 0,19 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,39 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,11-7,28 (m, 5H), 6,88 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 5,77 (tc, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,50 Hz, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 4H), 2,15 (d, J = 1,50 Hz, 3H), 2,00-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 29(3)

El procedimiento del Ejemplo de Preparación 29 se realizó de manera similar, excepto por el uso de un compuesto de aldehído correspondiente como sustituto para (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal y el compuesto de amina correspondiente para dar de este modo los compuestos de la invención como se muestra a continuación.

30

Ejemplo 29(3)

Clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

TLC: Fr 0,14 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,03-7,39 (m, 6H), 6,64-6,82 (m, 2H), 4,20-4,48 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92-4,06 (m, 2H), 3,57-3,82 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 2,61-2,79 (m, 4H), 2,17-2,29 (m, 5H), 1,72-1,83 (m, 4H);
 Punto de fusión: 121-122 °C.

Ejemplos 31-22 a 31-94

El procedimiento del Ejemplo de Preparación 29 se realizó de manera similar, excepto por el uso del compuesto amina correspondiente como sustituto para β-alanina y un compuesto aldehído correspondiente como sustituto para (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal, para dar de este modo un compuesto de la invención que tenía las siguientes propiedades físicas.

45

Ejemplo 31-22

Clorhidrato del ácido 1-[[6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

TLC: Fr 0,11 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,75-1,80 (m, 4H), 2,27 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,82 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 4H), 4,16-4,46 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H);

Punto de fusión: 152-155 °C.

55

Ejemplo 31-39

Clorhidrato del ácido 1-([1-metil-6-(3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 5H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,67-3,78 (m, 1H), 2,69-2,83 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,01-2,11 (m, 2H).

10 Ejemplo 31-44

Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,15-4,47 (m, 6H), 3,96 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,65-3,80 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,99-2,11 (m, 2H);
 Punto de fusión: 147-150 °C.

20 Ejemplo 31-46

Clorhidrato del ácido 1-([6-(3-ciclohexilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,48 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,61-1,82 (m, 7H), 1,11-1,39 (m, 6H), 0,83-1,00 (m, 2H);
 Punto de fusión: 160-163 °C.

30 Ejemplo 31-47

Clorhidrato del ácido 1-([1-metil-6-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 4H), 6,75 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,17-4,48 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 4H), 2,19-2,29 (m, 8H), 1,97-2,09 (m, 2H).

40 Ejemplo 31-48

Clorhidrato del ácido 1-([1-metil-6-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,17-4,49 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,05-2,1 (m, 2H).

Ejemplo 31-49

- 50 Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-(2-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,25-7,38 (m, 3H), 7,13-7,24 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,02-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 31-50

- 60 Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,19-4,46 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,00-2,11 (m, 2H);
 Punto de fusión: 133-135 °C.

Ejemplo 31-51

Clorhidrato del ácido 1-([1-cloro-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,15 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,56 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,06-7,35 (m, 5H), 6,63-6,88 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,22-4,59 (m, 4H), 3,94-4,06 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 1H), 2,84 (t, J = 8,40 Hz, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 1,67-1,90 (m, 4H).

10 Ejemplo 31-53

Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,50, 5,50 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,50 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 2H);
 Punto de fusión: 135-137 °C.

20 Ejemplo 31-54

Clorhidrato del ácido 1-([6-[2-(4-*terc*-butilfenil)etoxil]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,50 Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,20-4,46 (m, 4H), 4,13-4,19 (m, 4H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,00 Hz, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,30 (s, 9H).

30 Ejemplo 31-55

Clorhidrato del ácido 1-([6-(1,1'-bifenil-4-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,58-7,64 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,21-4,44 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 5H).

Ejemplo 31-56

- 40 Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-(2,6-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,17 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30-7,37 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 2H).

Ejemplo 31-57

- 50 Clorhidrato del ácido 1-([6-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 55 TLC: Fr 0,20 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,82 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H).

Ejemplo 31-59

- 60 Clorhidrato del ácido 1-([6-(3,3-difenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico:

- 65 TLC: Fr 0,27 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,10-7,37 (m, 11H), 6,63-6,73 (m, 2H), 4,19-4,45 (m, 5H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, 2H);
 Punto de fusión: 77-83 °C.

Ejemplo 31-60

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

- 5 TLC: Fr 0,23 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,27-7,36 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H),
 5,04 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H),
 2,19- 2,30 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H);
 Punto de fusión: 144-150 °C.

10

Ejemplo 31-61

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

- 15 TLC: Fr 0,20 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,24-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,73-6,94 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,06-4,47
 (m, 4H), 3,60-3,82 (m, 1H), 2,73 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13-2,31 (m, 5H), 1,69-1,98 (m, 1H), 0,90
 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

20 Ejemplo 31-62

Clorhidrato del ácido 1-({6-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,20 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,37-7,43 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,04
 (s, 2H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,62-3,78 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,31 (s,
 9H).

30 Ejemplo 31-63

Clorhidrato del ácido 1-({1-metil-6-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,22 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H),
 4,21-4,42 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H),
 2,19- 2,32 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H);
 Punto de fusión: 160-165 °C.

40 Ejemplo 31-65

Clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(2-naftilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,81-7,91 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,50, 1,50 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,50 Hz, 1H),
 6,91 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,64-3,77 (m,
 1H), 2,74 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H).

Ejemplo 31-66

- 50 Diclорhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(2-quinolinilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

- TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 9,17 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,32-8,41 (m, 2H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,44 (d, J = 9,00
 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,16-4,34 (m, 4H), 3,65-3,82 (m, 1H), 2,80 (t, J = 8,00 Hz,
 2H), 2,23-2,34 (m, 5H).

Ejemplo 31-67

Clorhidrato del ácido 1-[[6-(1-benzotien-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

- 60 TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,80-7,84 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,86 (d,
 J = 2,50 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,00 Hz, 2H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,75 (t, J = 8,00 Hz, 2H),
 2,20- 2,29 (m, 5H).

65

Ejemplo 31-68

Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:amoniacuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,47 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 5H), 2,00-2,10 (m, 2H);
 Punto de fusión: 132-133 °C.

10

Ejemplo 31-70

Clorhidrato del ácido 1-[[6-(1-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,55-7,59 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 2,75 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H).

20 Ejemplo 31-71

Clorhidrato del ácido 1-({1-metil-6-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:amoniacuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,03-8,09 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,20-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,63-3,76 (m, 1H), 2,77 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,20-2,31 (m, 5H).

30 Ejemplo 31-72

Clorhidrato del ácido 1-[(1-metil-6-[(2E)-3-fenil-2-propenil]oxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,37-7,45 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 16,00, 1,50 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 16,00, 5,50 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 5,50, 1,50 Hz, 2H), 4,19-4,44 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 5H).

Ejemplo 31-73

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

- TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,84-6,98 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,20-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 2,81 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H), 2,01-2,12 (m, 2H);
 Punto de fusión: 157-161 °C.

Ejemplo 31-74

50 Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(2,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico:

- TLC: Fr 0,14 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,41 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,19-4,42 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H);
 Punto de fusión: 121-126 °C.

Ejemplo 31-75

60 Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(2,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico:

- TLC: Fr 0,16 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 2H);
 Punto de fusión: 132-136 °C.

65

Ejemplo 31-76

Clorhidrato del ácido 1-({6-[(4-etilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,16 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,29-7,37 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22-4,42 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

10 Ejemplo 31-77

Clorhidrato del ácido 1-({6-[(4-ciclohexilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,14 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,27-7,41 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,20-4,43 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,29 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 5H), 1,34-1,54 (m, 5H);
 Punto de fusión: 154-158 °C.

20 Ejemplo 31-78

Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-etil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,27 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,09-4,54 (m, 4H), 3,96 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,64-2,85 (m, 6H), 2,20 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,50 Hz, 3H);
 Punto de fusión: 102-105 °C.

30 Ejemplo 31-80

Clorhidrato del ácido 1-({6-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,44 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,81 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 2H);
 Punto de fusión: 126-129 °C.

40 Ejemplo 31-81

Clorhidrato del ácido 1-({6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,34 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 5H), 2,20-2,30 (m, 5H), 1,92-2,02 (m, 2H);
 Punto de fusión: 129-132 °C.

50 Ejemplo 31-82

Clorhidrato del ácido 1-({6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 55 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,97 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 2H), 2,78-2,99 (m, 3H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H).

60 Ejemplo 31-83

Clorhidrato del ácido 1-({6-[bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilmetoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

- 65 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,05-7,24 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,24-4,43 (m, 4H), 4,20 (d, J = 7,00 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 14,00, 5,00 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,00, 2,50 Hz, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H).

5 Ejemplo 31-84

Ácido 1-[(1-metil-6-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

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

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,42-7,54 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,60, 2,75 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,87 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,00-2,16 (m, 2H);
Punto de fusión: 125-133 °C.

15 Ejemplo 31-85

Ácido 1-({1-metil-6-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

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

20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,06-7,19 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,07-4,24 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,64-2,81 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H);
Punto de fusión: 148-153 °C.

25 Ejemplo 31-86

Ácido 1-({6-[3-(3-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

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

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,87 Hz, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 2H);
Punto de fusión: 151-153 °C.

35 Ejemplo 31-87

Ácido 1-({6-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

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

40 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,39 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,23, 2,20 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,42, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,06-4,25 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,33-3,47 (m, 1H), 2,79 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H);
Punto de fusión: 74-81 °C.

45 Ejemplo 31-88

Ácido 1-({6-[2-(4-etilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 20:5:1);

50 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,07-4,27 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,86 Hz, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,75 Hz, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,68 Hz, 3H);
Punto de fusión: 158-163 °C.

55 Ejemplo 31-89

Ácido 1-({6-[2-(4-isopropilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

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

60 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,42, 2,65 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,10-4,27 (m, 6H), 4,07 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,01 (t, J = 6,86 Hz, 2H), 2,77-2,93 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,95 Hz, 6H);
Punto de fusión: 148-152 °C.

65

Ejemplo 31-90

Ácido 1-[(1-metil-6-{3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propoxi}-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 20:5:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,28-7,40 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,60, 2,75 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,35-3,52 (m, 1H), 2,84 (t, J = 7,86 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16-2,31 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 2H);
 Punto de fusión: 136-139 °C.

10

Ejemplo 31-91

Clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidín-carboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,10-7,34 (m, 6H), 6,68 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,18-4,46 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,65-3,94 (m, 3H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,93-2,12 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,00 Hz, 3H);
 Punto de fusión: 127-133 °C.

20

Ejemplo 31-92

Clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(2-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidín-carboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 6,75 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,36-4,48 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,86 (m, 3H), 2,84 (dd, J = 13,00, 6,50 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,55 (dd, J = 13,00, 7,50 Hz, 1H), 2,15-2,29 (m, 6H), 1,01 (d, J = 7,00 Hz, 3H);
 Punto de fusión: 105-110 °C.

30

Ejemplo 31-93

Clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(1-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidín-carboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,30 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 3H), 6,72 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,20-4,47 (m, 5H), 4,16 (s, 2H), 3,64-3,80 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 4H), 2,19-2,31 (m, 5H), 1,80-2,09 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,00 Hz, 3H).

Ejemplo 31-94

Clorhidrato del ácido 1-({6-[1-[4-isobutilfenil]etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil}azetidín-3-carboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,18 (n-butanol : ácido acético: agua =20:4:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,19-7,29 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,37 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,18-4,40 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,75- 1,88 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 32

50

Ácido 3-[metil({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amino]propanoico:

- A metil ({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amina (15 mg), se le añadió ácido acrílico (6,2 µl). Además, se añadió metanol para dar un volumen total de 390 µl, seguido de agitación a 60 °C durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4) para dar un compuesto de la invención (11,2 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 55 TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,79 (s, 1H) 7,77 (d, J = 8,51 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 8,97 Hz, 1H) 7,46 (dd, J = 8,51, 1,74 Hz, 1H) 7,03- 7,31 (m, 7H) 4,01-4,11 (m, 4H) 3,09 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 2,63 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,53 (s, 3H) 2,48-2,57 (m, 2H)
 60 1,77-1,93 (m, 2H) 1,63-1,77 (m, 2H) 1,43-1,62 (m, 2H).

Ejemplos 32-01 a 32-12

- 65 El procedimiento del Ejemplo 32 se realizó de manera similar, excepto por el uso de un compuesto de amina correspondiente, un sustituto para metil ({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amina, para dar de este modo compuestos de la invención que tenían las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 32-01

Ácido 3-[etil({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amino]propanoico:

- 5 TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,84 (s, 1H) 7,72-7,82 (m, 2H) 7,47 (dd, J = 8,42, 1,83 Hz, 1H) 7,06-7,29 (m, 7H) 4,22 (s, 2H) 4,05 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,20 (t, J = 6,86 Hz, 2H) 3,00 (c, J = 7,20 Hz, 2H) 2,62 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,53 (t, J = 6,86 Hz, 2H) 1,76- 1,93 (m, 2H) 1,62-1,75 (m, 2H) 1,43-1,61 (m, 2H) 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

10 Ejemplo 32-02

Ácido 3-[(6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)(propil)amino]propanoico:

- 15 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,89 (s, 1H) 7,84 (d, J = 8,78 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 7,49 (dd, J = 8,42, 1,65 Hz, 1H) 7,06-7,30 (m, 7H) 4,39 (s, 2H) 4,08 (t, J = 6,40 Hz, 2H) 3,26-3,40 (m, 2H) 2,93-3,13 (m, 2H) 2,64 (t, J = 7,68 Hz, 2H) 2,59 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 1,80-1,94 (m, 2H) 1,62-1,79 (m, 4H) 1,46-1,62 (m, 2H) 0,90 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

20 Ejemplo 32-03

Ácido 3-[isopropil({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amino]propanoico:

- 25 TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,79 (s, 1H) 7,75 (d, J = 8,60 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 7,48 (dd, J = 8,60, 1,74 Hz, 1H) 7,04- 7,29 (m, 7H) 4,07 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 4,01-4,13 (m, 2H) 2,93-3,13 (m, 2H) 2,65 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,44 (t, J = 6,68 Hz, 2H) 1,79-1,94 (m, 2H) 1,64-1,79 (m, 2H) 1,47-1,63 (m, 2H) 1,25-1,34 (m, 1H) 1,21 (d, J = 6,59 Hz, 6H).

Ejemplo 32-04

- 30 Ácido 3-[(2-hidroxietil)({6-[(5-fenilpentil)oxi]-2-naftil}metil)amino]propanoico:

- TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:10:1);
 35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,90 (s, 1H) 7,75-7,87 (m, 2H) 7,52 (dd, J = 8,32, 1,74 Hz, 1H) 7,05-7,30 (m, 7H) 4,46 (s, 2H) 4,09 (t, J = 6,40 Hz, 2H) 3,83 (t, J = 5,20 Hz, 2H) 3,37 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,20 (t, J = 5,20 Hz, 2H) 2,65 (t, J = 7,55 Hz, 2H) 2,60 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 1,80-1,95 (m, 2H) 1,64-1,79 (m, 2H) 1,46-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 32-05

Ácido 3-{4-metoxi-4-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]-1-piperidinil}propanoico

- 40 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,97 Hz, 2H) 7,09-7,29 (m, 5H) 6,93 (d, J = 8,97 Hz, 2H) 3,97 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,38-3,52 (m, 2H) 3,17-3,38 (m, 4H) 2,95 (s, 3H) 2,79 (t, J = 7,55 Hz, 2H) 2,57 (t, J = 6,59 Hz, 2H) 2,26-2,41 (m, 2H) 1,98-2,24 (m, 4H).

45 Ejemplo 32-06

Trifluoroacetato del ácido 3-{4-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]-1-piperidinil}propanoico:

- 50 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,09-7,30 (m, 7H) 6,86 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 3,93 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,60-3,74 (m, 2H) 3,44 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 3,06-3,23 (m, 2H) 2,84 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 2,78 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 2,71-2,91 (m, 1H) 1,98-2,17 (m, 4H) 1,86-1,98 (m, 2H).

55 Ejemplo 32-07

Ácido 3-[5-metil-4-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propanoico:

- 60 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,13-7,31 (m, 5H), 7,11 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,26-3,37 (m, 4H), 2,79 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,52-2,69 (m, 4H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

Ejemplo 32-08

- 65 Diclorhidrato del ácido 3-{4-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]-1-piperadinil}propanoico:

TLC: Fr 0,18 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,10-7,33 (m, 5H) 6,97-7,10 (m, 2H) 6,88 (d, J = 7,32 Hz, 2H) 3,92 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,52 (t, J = 7,23 Hz, 2H) 3,34-3,78 (m, 8H) 2,89 (t, J = 7,23 Hz, 2H) 2,78 (t, J = 7,59 Hz, 2H) 1,93-2,14 (m, 2H).

5 Ejemplo 32-09

Clorhidrato del ácido 3-[6-(3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]propanoico:

TLC: Fr 0,18 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

10 RMN ¹H (CD₃OD): δ 6,99-7,37 (m, 6H) 6,85 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H) 6,79 (d, J = 2,74 Hz, 1H) 4,21-4,66 (m, 2H) 3,95 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,55 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 3,35-3,85 (m, 2H) 3,03-3,26 (m, 2H) 2,93 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 2,78 (t, J = 7,59 Hz, 2H) 1,96-2,15 (m, 2H).

15 Ejemplo 32-10

Clorhidrato del ácido 3-[6-[(5-fenilpentil)oxi]-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]propanoico:

TLC: Fr 0,22 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

20 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,01-7,32 (m, 6H) 6,83 (dd, J = 8,42, 2,56 Hz, 1H) 6,79 (d, J = 2,56 Hz, 1H) 4,40 (s, 2H) 3,95 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,51-3,68 (m, 2H) 3,54 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 3,09-3,23 (m, 2H) 2,91 (t, J = 7,04 Hz, 2H) 2,63 (t, J = 7,55 Hz, 2H) 1,73-1,90 (m, 2H). 1,59-1,73 (m, 2H) 1,36-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 32-11

25 Clorhidrato del ácido 3-[(3Z)-3-[4-(3-fenilpropoxi)encilideno]-1-piperidinil]propanoico:

TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,15-7,30 (m, 5H) 7,13 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 6,67 (s, 1H) 3,95 (t, J = 6,31 Hz, 2H) 3,87-3,96 (m, 2H) 3,31-3,35 (m, 2H) 3,21 (t, J = 6,68 Hz, 2H) 2,79 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,45-2,54 (m, 2H) 2,42 (t, J = 6,68 Hz, 2H) 2,00-2,14 (m, 2H) 1,88-2,01 (m, 2H).

Ejemplo 32-12

35 Clorhidrato del ácido 3-[(3E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)encilideno]-1-piperidinil]propanoico:

TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);

40 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,06-7,30 (m, 7H) 6,89 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 6,61 (s, 1H) 3,96 (t, J = 6,22 Hz, 2H) 3,84 (s, 2H) 3,19-3,40 (m, 4H) 2,79 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,58-2,68 (m, 2H) 2,58 (t, J = 6,68 Hz, 2H) 1,98-2,12 (m, 2H) 1,79-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 33

Clorhidrato del ácido 3-[(3-[4-[3-(4-metilfenil)propoxi]fenil]propil)amino]propanoico:

45 A una solución del compuesto (48 mg) preparado en el Ejemplo 5, en tetrahidrofurano (3 ml), se le añadieron 3-(4-metilfenil)propanol (19 mg), azodicarboxilato de dietilo (60 mg) y trifetilfosfina soportada por polímero (2,3 mmol/g, 60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después de retirar los materiales insolubles por filtración y de concentrar la mezcla, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto de éter. A una solución del compuesto obtenido en 50 1,4-dioxano (2 ml), se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (0,8 ml), seguido de agitación a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con acetato de etilo, para dar de este modo un compuesto de la invención (32,5 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,29 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

55 RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,01-7,17 (m, 6H), 6,76-6,91 (m, 2H), 3,90 (t, J = 6,31 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,93-3,08 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,87-2,10 (m, 4H).

Ejemplo 34

60 [6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilideno]acetónitrilo (mezcla E/Z):

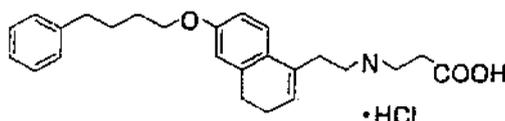
A una solución de 6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadieron cianometilfosfonato de dietilo (199 mg) e hidruro sódico (60 %, 97,8 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se concentró y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), para dar de este modo el compuesto del título (mezcla E/Z, 207 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

65

TLC: Fr 0,68 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 35

5 Clorhidrato del ácido 3-((2-[6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-1-naftalenil]etil)amino)propanoico:



10 A una solución del compuesto (205 mg) preparado en el Ejemplo 34, en tetrahidrofurano (6,5 ml), se le añadió una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (1,4 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto aldehído. Después, el procedimiento del Ejemplo 29 se realizó de manera similar, excepto por el uso del compuesto aldehído obtenido de esta manera como sustituto para (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal, para dar de este modo un compuesto de la invención que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Fr 0,25 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,08-7,32 (m, 6H) 6,67-6,82 (m, 2H) 5,89 (t, J = 4,57 Hz, 1H) 3,89-4,07 (m, 2H) 3,23-3,40 (m, 2H) 3,19 (t, J = 7,50 Hz, 2H) 2,83 (t, J = 7,59 Hz, 2H) 2,62-2,77 (m, 6H) 2,19-2,29 (m, 2H) 1,72-1,85 (m, 4H).

20 Ejemplos 36-1 a 36-2

Se siguieron los procedimientos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 como se describe en el documento WO 02/092068 en este orden, pero usando un compuesto amina correspondiente como sustituto para 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo, para dar de este modo compuestos de la invención que tenían las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 36-1

30 Ácido {3-[(3-[4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]propanoil)amino]fenil}acético:

Tiempo de retención HPLC (minuto: las condiciones de medición de HPLC se describen en el Ejemplo 26): 4,31; EM (m/z): 891 (2M+H)⁺, 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 36-2

35 Ácido {4-[(3-[4-[(5-fenilpentil)oxi]fenil]propanoil)amino]fenil}acético:

Ejemplos 37-01 a 37-31

40 El procedimiento del Ejemplo de Preparación 29 se realizó de manera similar, excepto por el uso de un compuesto amina correspondiente como sustituto para β-alanina y un compuesto aldehído correspondiente como sustituto para (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal, para dar de este modo compuestos de la invención que tenían las siguientes propiedades físicas.

45 Ejemplo 37-01

Ácido 1-[(1-metil-6-[[[(1R,2R)-2-fenilciclopropil]metoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,26(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

50 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,04-7,16 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,11-4,28 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,86-2,02 (m, 1H), 1,44-1,64 (m, 1H), 1,03 (t, J = 6,68 Hz, 2H);

Punto de fusión: 70-84 °C.

55

Ejemplo 37-02

Ácido 1-({6-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 6,81-6,94 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,75 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 4H), 2,15-2,31 (m, 8H), 1,94-2,10 (m, 2H).
 Punto de fusión: 149-152 °C.

10

Ejemplo 37-03

Ácido 1-({1-metil-6-(quinolin-7-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico

- 15 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 8,83 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83-6,97 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,11-4,28 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,34-3,52 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 5H).

Ejemplo 37-04

Ácido 1-({6-[3-(2,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 50:10:1);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34-3,52 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,28 (m, 5H), 1,95-2,10 (m, 2H);
 Punto de fusión: 144-150 °C.

Ejemplo 37-05

Ácido 1-({1-metil-6-[3-[2-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,18 (cloroformo:etanol:amoníaco acuoso = 50:10:1);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,13-4,26 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,18-2,29 (m, 5H), 1,99-2,14 (m, 2H);
 Punto de fusión: 125-127 °C.

Ejemplo 37-06

Ácido 1-({6-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,17 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 50:10:1);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 4H), 2,15-2,28 (m, 11H), 1,89-2,09 (m, 2H);
 Punto de fusión: 167-172 °C.

Ejemplo 37-07

Ácido 1-({1-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 55 TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,11-4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (d, J = 6,50 Hz, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 16,00, 5,00 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 16,00, 10,50 Hz, 1H), 2,19-2,28 (m, 6H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H).

Ejemplo 37-08

Ácido 1-({6-[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 65 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(DMSO-d₆): δ 7,63-7,73 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 9,00 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,50 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,13-3,56 (m, 7H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 37-09

Ácido 1-([6-[3,3-bis(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 5 TLC: Fr 0,32 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,25-7,32 (m, 5H), 6,99 (t, J = 9,00 Hz, 4H), 6,69 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,14-4,31 (m, 5H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 5H).

10 Ejemplo 37-10

Ácido 1-([1-metil-6-(5-fenilpentiloxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidín-carboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4)
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,12-4,26 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,63 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,17-2,28 (m, 5H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 2H);
 Punto de fusión: 129-133 °C.

20 Ejemplo 37-11

Ácido 1-([6-[3-[4-cloro-2-(trifluorometil)phenyl]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,64 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,23, 2,56 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,23, 2,74 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,09-4,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,98-2,14 (m, 2H);
 Punto de fusión: 127-128 °C.

30 Ejemplo 37-12

Clorhidrato del ácido 1-([6-(1,1'-bifenil-3-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 35 TLC: Fr 0,15 (n-butanol:ácido acético:agua = 20:4:1);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,67 (s, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,39-7,47 (m, 4H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,70, 2,38 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,63-3,81 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,14-2,30 (m, 5H);
 Punto de fusión: 119-120 °C.

40 Ejemplo 37-13

Ácido 1-([6-[3-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 45 TLC: Fr 0,25 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,87 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,38 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,03-2,17 (m, 2H);
 Punto de fusión: 119-124 °C.

50 Ejemplo 37-14

Ácido 1-([1-metil-6-[3-(2,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 55 TLC: Fr 0,26 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,30 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,14-7,26 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,04-4,22 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,32-3,46 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,59 Hz, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 5H), 1,96-2,11 (m, 2H);
 Punto de fusión: 159-164 °C.

60 Ejemplo 37-15

Ácido 1-([6-[3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxílico:

- 65 TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,45-7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 10,43 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,80-2,91 (m,

2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 2,00-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 37-16

5 Ácido 1-[(6-{3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi}-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,26(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

10 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,48 (dd, J = 8,60, 5,49 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,24, 2,65 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,16-2,32 (m, 5H), 1,93-2,13 (m, 2H);
Punto de fusión: 126-128 °C.

Ejemplo 37-17

15 Ácido 1-((1-metil-6-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,25(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

20 RMN ¹H(DMSO-d₆): δ 7,09-7,30 (m, 3H), 6,65-6,75 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,09-3,22 (m, 5H), 2,78 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 5H);
Punto de fusión: 151-155 °C.

Ejemplo 37-18

25 Ácido 1-((1-metil-6-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4); δ

30 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,93-7,03 (dd, J = 9,00, 7,00 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,42, 2,74 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,72 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 2,17-2,29 (m, 5H), 1,98-2,13 (m, 2H);
Punto de fusión: 140-144 °C.

Ejemplo 37-19

35 Ácido 1-((6-[3-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)propoxi]-1-metil)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

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

40 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,60, 2,84 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,84 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 3,35-3,49 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,17-2,28 (m, 5H), 1,81-1,98 (m, 2H);
Punto de fusión: 144-146 °C.

Ejemplo 37-20

45 Ácido 1-((6-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,25(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

50 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,27-7,34 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,51, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,98-2,10 (m, 2H);
Punto de fusión: 118-119 °C.

Ejemplo 37-21

55 Ácido 1-((6-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

TLC: Fr 0,26(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);

60 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,30-7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 10,43, 2,01 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,96, 2,01 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,65 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,99-2,12 (m, 2H);
Punto de fusión: 126-128 °C.

Ejemplo 37-22

65 Ácido 1-((6-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico:

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

RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,42, 2,47 Hz,

1H), 6,70 (d, $J = 2,47$ Hz, 1H), 4,10-4,27 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,15-2,32 (m, 5H), 1,96-2,12 (m, 2H);
Punto de fusión: 160-162 °C.

5 Ejemplo 37-23

Clorhidrato del ácido 1-[(6-[3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

10 TLC: Fr 0,20 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1)
RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,60 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,60$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,60, 2,38$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 6,04$ Hz, 2H), 3,59-3,78 (m, 1H), 2,88 (t, $J = 7,80$ Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 5H), 2,00-2,14 (m, 2H);
Punto de fusión: 120-124 °C.

15 Ejemplo 37-24

Clorhidrato del ácido 1-[(6-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

20 TLC: Fr 0,17 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1)
RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,26-7,36 (m, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,78, 2,74$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J = 8,42, 2,74$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,40, 2,38$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,91 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H), 2,00-2,12 (m, 2H);
Punto de fusión: 125-127 °C.

25 Ejemplo 37-25

Ácido 1-[(6-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

30 TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,35 (td, $J = 9,01, 4,94$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 9,01, 4,67$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,23$ Hz, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 5,95$ Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 5H), 2,86-2,97 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 5H);
Punto de fusión: 156-159 °C.

35 Ejemplo 37-26

Ácido 1-[(1-metil-6-[3-(2,4,6-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

40 TLC: Fr 0,21 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,30 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,00, 8,00$ Hz, 2H), 6,73 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,84 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,97-2,08 (m, 2H);

45 Punto de fusión: 159-162 °C.

Ejemplo 37-27

Clorhidrato del ácido 1-[(6-(2,2-dimetil-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

50 TLC: Fr 0,19 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1)
RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,34 (d, $J = 8,23$ Hz, 1H), 7,03-7,26 (m, 5H), 6,70-6,85 (m, 2H), 4,20-4,50 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,67-2,81 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 5H), 1,01 (s, 6H);
Punto de fusión: 124-127 °C.

55 Ejemplo 37-28

Ácido 1-[(1-metil-6-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico:

60 TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 80:20:4);
RMN ^1H (CD₃OD): δ 7,33 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 3H), 6,79 (dd, $J = 8,50, 2,50$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 4,03-4,25 (m, 8H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 4H), 2,09-2,29 (m, 6H), 1,70-2,03 (m, 5H);
Punto de fusión: 99-107 °C.

65

Ejemplo 3 7-29

Ácido 1-({6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico

- 5 TLC: Fr 0,32(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H),
 6,75 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,14-4,25 (m, 4H), 4,07-4,14 (m, 4H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,69-3,01 (m, 4H),
 2,19-2,39 (m, 7H), 1,71-1,91 (m, 2H);
 Punto de fusión: 163-167 °C.

10

Ejemplo 37-30

Ácido 1-({6-[2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 15 TLC: Fr 0,29(cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 80:20:4);
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,50, 5,00 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,00, 2,50 Hz, 1H),
 6,76-6,87 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,05-4,24 (m, 8H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,69-3,02 (m, 4H),
 2,19-2,43 (m, 7H), 1,76-1,92 (m, 2H);
 Punto de fusión: 149-153 °C.

20

Ejemplo 37-31

Clorhidrato del ácido 1-({6-[2-(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico:

- 25 TLC: Fr 0,19 (n-butanol : ácido acético: agua = 20:4:1)
 RMN ¹H(CD₃OD): δ 7,29 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 6,99-7,10 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 4,24-4,46 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,53-3,86
 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 4H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,41 (d, J = 7,14 Hz, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,68-1,90 (m, 1H), 0,87 (d,
 J = 6,77 Hz, 6H);
 Punto de fusión: 154-157 °C.

30

Ejemplo de referencia 01

6-(benciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

- 35 A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (24,3 g) en acetona (160 ml), se le añadieron bromuro de
 bencilo (29,4 ml) y carbonato potásico (31,1 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40 °C durante 3,5
 horas. Después de retirar los materiales insolubles por filtración y de concentrar la mezcla, el residuo se lavó con un
 disolvente mixto de *terc*-butil metil éter - hexano (1:4), para dar de este modo el compuesto del título (34,5 g) que tenía
 las siguientes propiedades físicas.
 40 TLC: Fr 0,38 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo de referencia 02

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

- 45 A una solución del compuesto (34,5 g) preparado en el Ejemplo de referencia 01 en tetrahidrofurano (300 ml), se le
 añadió bromuro de metil magnesio (solución 3 M en éter dietílico, 55 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura
 ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se vertió en cloruro de amonio acuoso
 saturado enfriado con hielo. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se agitó a temperatura ambiente
 50 durante 3 horas. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua
 y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se
 purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para dar de este modo
 el compuesto del título (24,8 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
 55 TLC: Fr 0,57 (hexano:acetato de etilo = 15:1).

Ejemplo de referencia 03

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

- 60 A oxícloruro de fósforo (26,7 g), se le añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (60 ml) a 0 °C, seguido de agitación
 durante 20 minutos. Después, se le añadió lentamente gota a gota una solución del compuesto (24,8 g) preparado en
 el Ejemplo de referencia 02 en diclorometano (60 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90
 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se vertió en hielo y después se dejó reposar durante un rato. A
 continuación, la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1:2). La fase orgánica se lavó
 65 sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El sólido obtenido
 de esta manera se lavó con *terc*-butil metil éter, para dar de este modo el compuesto del título (19,9 g) que tenía las

siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo de referencia 04

5

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

A toianisol (35 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (140 ml) a 0 °C. Después, se le añadió en porciones el compuesto (9,17 g) preparado en el Ejemplo de referencia 03, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y después se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico. Después de lavar con *tert*-butil metil éter, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 2:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,03 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,26 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

15

Ejemplo de referencia 05

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

El procedimiento del Ejemplo de referencia 01 se realizó de manera similar, excepto por el uso del compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 04 como sustituto para 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano como sustituto para bromuro de bencilo, para dar de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,32 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,50, 5,50 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,50 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,47-2,56 (m, 5H), 2,04-2,14 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 06

30

Trifluorometanosulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo

A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,0 g) en diclorometano (20 ml) se le añadieron trietilamina (5,16 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,49 ml) a -78 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Después de añadir una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla se agitó y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se lavó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1), para dar de este modo el compuesto del título (2,34 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,34 (hexano:acetato de etilo = 85:15).

Ejemplo de referencia 07

6-[(4-isobutilfenil)etnil]-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

45

A yoduro cuproso (48 mg), se le añadieron una solución del compuesto (353 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 06 en N,N-dimetilformamida (3 ml), trietilamina (279 µl) y una solución de 1-etnil-4-isobutilbenceno (158 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg), seguido de agitación durante 19 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5), para dar de este modo el compuesto del título (209 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,35 (hexano:acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo de referencia 08

6-[(4-isobutilfenil)etnil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftale-1-ol

60

A una solución del compuesto (200 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 07 en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M de éter dietílico, 0,33 ml) a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 87:13), para dar de este modo el compuesto del título (154 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

65

TLC: Fr 0,36 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo de referencia 09

5 6-[(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol:

A una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 08 en etanol (4 ml), se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (15 mg), seguido de agitación en una corriente de gas hidrógeno durante 15 minutos. Después de retirar el catalizador por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró, para dar de este modo el compuesto del

10 título (153 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,40(hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo de referencia 10

15 7-[2-(4-isobutilfenil)etil]-4-metil-1,2-dihidronaftaleno:

A una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 09 en diclorometano (3 ml), se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano), para dar de este modo el compuesto del título (129 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 TLC: Fr 0,35 (hexano).

TLC: Fr 0,35 (hexano).

Ejemplo de referencia 11

25 6-[2-(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído:

El procedimiento del Ejemplo de referencia 03 se realizó de manera similar, excepto por el uso del compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 10 como sustituto para el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 02, para dar de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 TLC: Fr 0,66 (hexano:acetato de etilo = 3:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,35 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 6H), 2,90 (s, 4H), 2,71 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 2,42-2,56 (m, 7H), 1,76-1,93 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,59 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 12

35

3-(metoximatoxi)benzaldehído:

A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (5,0 g) en acetona (120 ml), se le añadieron carbonato potásico (8,5 g) y cloruro de metoximetilo (4,0 g), seguido de agitación a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para dar de este modo el compuesto del título (6,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

TLC: Fr 0,56(hexano:acetato de etilo = 3:1).

45

Ejemplo de referencia 13

5-(3-hidroxifenil)pentanoato de etilo

50 A una solución de bromuro de vinil magnesio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 24,4 ml) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió el compuesto (2,7 g) preparado en el Ejemplo de referencia 12 a -20 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se concentró. Además, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. A una solución del residuo obtenido en tolueno (50 ml), se le

55

añadieron ortoacetato de trietilo (14,9 ml) y ácido propiónico (122 µl), seguido de agitación a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1). A una solución del compuesto obtenido de esta manera en metanol (60 ml), se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (285 mg), seguido de agitación en una corriente de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de retirar el catalizador por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró. A una solución del compuesto obtenido de esta manera en etanol (40 ml), se le añadió ácido clorhídrico conc. (4 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. Mediante concentración de la mezcla de reacción, se obtuvo el compuesto del título (2,37 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60

TLC: Fr 0,37 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

65

Ejemplo de referencia 14

Ácido 5-[3-(4-fenilbutoxi)fenil]pentanoico:

5 El procedimiento del Ejemplo de referencia 01 se realizó de manera similar, excepto por el uso del compuesto (1,13 g) preparado en el Ejemplo de referencia 13 como sustituto para 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, usando 1-bromo-4-fenilbutano (1,63 g) como sustituto para bromuro de bencilo. Se añadió una solución del compuesto obtenido de esta manera en un disolvente mixto de metanol (2 ml)-tetrahidrofurano (10 ml), hidróxido sódico 5 N (10 ml), seguido de agitación durante 3 días. Después de añadir ácido clorhídrico 5 N, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró, para dar de este modo el compuesto del título (1,45 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Fr 0,56 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo de referencia 15

15 2-(4-fenilbutoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

A una solución del compuesto (100 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 14 en diclorometano (1 ml), se le añadieron una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida y cloruro de oxalilo (40 µl), seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. A una solución del residuo obtenido de esta manera en tolueno (2 ml), se le añadió cloruro de estaño (43 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 6:1), para dar de este modo el compuesto del título (88 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 TLC: Fr 0,34 (hexano:acetato de etilo = 6:1).

Ejemplo de referencia 16

30 9-metil-3-(4-fenilbutoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-8-carbaldehído

Se siguieron los procedimientos del Ejemplo de referencia 2 y el Ejemplo de referencia 3 en este orden, pero usando el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 15 como sustituto para el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 1, para dar de este modo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Fr 0,47 (hexano:acetato de etilo = 6:1).

Ejemplos biológicos

La acción farmacológica de los compuestos de la presente invención se confirmó mediante los siguientes Ejemplos Biológicos. Todas las operaciones se realizaron por métodos convencionales preparando células que expresan genes elevadamente en base a técnicas de ingeniería genética fundamentales. También, los métodos de medición en la presente invención para evaluar los compuestos de la presente invención se realizaron, por ejemplo, mediante la mejora de los métodos de medición, precisión de medida y/o sensibilidad de medida. Los detalles se describen a continuación. La preparación de la preparación histológica también se realizó mediante métodos convencionales basados en las técnicas de ingeniería genética fundamentales con una modificación adecuada.

40

45

Ejemplo biológico 1

Medida de la actividad inhibitora del compuesto de la presente invención frente a la unión de [³H]-SIP a EDG-6:

Método:

En primer lugar, se siembran células que sobreexpresan EDG-6 a una densidad de 2×10^5 células/pocillo en una placa de 12 pocillos. Después de 12 horas, se lavan las células con 0,5 ml de un tampón de ensayo dos veces. En una prueba de unión de saturación para determinar el valor de K_d y el valor de $B_{m\acute{a}x}$, las células se incuban en 0,4 ml de un tampón de ensayo que contiene D-eritro-esfingosina-3-[³H]-1-fosfato a varias concentraciones y 2 µl de NaOH 0,01 N durante 60 minutos sobre hielo. Después, se lavaron los pocillos con 0,8 ml del tampón de ensayo dos veces y se rompieron las células completas añadiendo 0,1 ml de TCA (ácido tricloroacético) al 0,5 %, 0,4 ml de un tampón de lisis (Na₂CO₃ al 2 %, NaOH al 4 %, SDS al 0,1 %) y 0,1 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después, se recogieron 0,5 ml de la solución de lisado en un vial de vidrio (Packard) con una pipeta. Después de añadir 7 ml de ACSII (Amersham), la mezcla se agitó intensamente y se midió la radioactividad con un contador de centelleo líquido (TRI-CARB 2900TR Packard), de este modo determinando el valor de K_d . El valor de la unión no específica se determinó añadiendo SIP no marcado a una concentración final de 25 µM como sustituto para NaOH 0,01 N. En un ensayo de unión competitiva para determinar el valor de K_i basándose en el valor de K_d determinado de este modo, se incubaron las células en 0,4 ml de un tampón de ensayo que contiene 5 nM de D-eritro-esfingosina-3-[³H]-1-fosfato y de 0 a 1 µM de un compuesto de ensayo durante 60 minutos sobre hielo. Los procedimientos posteriores después del lavado se llevaron a cabo como en el ensayo de unión de saturación y se midió la radioactividad como se describe anteriormente.

55

60

65

Resultados:

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades inhibitoras del 50 % o mayores frente a la unión de SIP a EDG- 6 a 100 $\mu\text{mol/l}$. Por ejemplo, el valor de K_i de ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico fue de 0,352 $\mu\text{mol/l}$.

Ejemplo biológico 2

Medida de la actividad inhibitora del compuesto de la presente invención frente a la unión de [^3H]-PhS 1P a EDG-6:

Método:

Se llevó a cabo un experimento similar usando fracción de membrana celular de células CHO que sobreexpresaban EDG-6. Usando 1 mg de proteína/ml de la fracción de membrana, se llevó a cabo la reacción en una placa de 96 pocillos. En cada pocillo, se añadieron 80 μl de una solución de vehículo (DMSO) diluida con tampón de unión 2x (100 mmol/l Tris pH 7,5, NaCl 200 mM, NaF 30 mM, BSA al 1 %) o una solución de ligando que tiene una concentración dos veces mayor y 40 μl de [^3H]-PhSIP 10 nmol/l (5,5,6,6,-tetralitio fitoesfingosina I fosfato: Esto se preparó del modo siguiente. Un compuesto (anti-7: (4S)-4-[(1S,2R)-1-(benciloxi)-2-hidroxihexadec-3-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolizina-3-carboxilato de *tert*-butilo) preparado de acuerdo con un método comunicado en un artículo (Tetrahedron Lett., 38(34), 6027-6030 (1997)) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo en tetrahidrofurano en presencia de hexametildisililamida potásica para proteger de ese modo al grupo hidroxilo. Después, se trató en cloruro de hidrógeno/metanol para retirar 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 diclorometano en presencia de tetrazol y después se oxida con ácido m-cloroperbenzoico. Después, se hizo reaccionar en presencia de catalizador ASCA-2 (fabricado por NE Chemcat, catalizador de paladio al 4,5 %-platino al 0,5 % soportado sobre carbón activo, véase, Fine Chemical, 1 de octubre 2002, páginas 5 a 14) en metanol en una atmósfera de tritio. El compuesto obtenido se trató con cloruro de hidrógeno 4 N/solución de 1,4-dioxano en diclorometano para dar de este modo el compuesto deseado. Además, 40 μl de la solución de la fracción de membrana se añadió y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de terminar 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 (Tris 50 mmol/l pH 7,5, BSA al 0,5 %) tres veces y se secó a 60 °C durante 45 minutos. Después, se añadieron 50 μl /pocillo de Micro Scint 20 y se cubrió la placa con Seal-P. A continuación, se midió la radioactividad con un dispositivo Top Count (Perkin Elmer).

Resultados:

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades inhibitoras del 50 % o mayores frente a la unión de SIP a EDG- 6 a 100 $\mu\text{mol/l}$.

Ejemplo biológico 3

Evaluación de actividad agonista frente a EDG del compuesto de la presente invención controlando cambios en la concentración intracelular de ión calcio [Ca^{2+}]:

Método:

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresan gen humano de EDG-1, EDG-3, EDG-5 o EDG-8 en medio F12 de Ham (fabricado por GIBCO BRL) que contiene FBS al 10 % (suero fetal bovino), penicilina/estreptomina y blasticidina (5 $\mu\text{g/ml}$). Las células cultivadas se incubaron en una solución 5 μM de Fura2-AM (medio F12 de Ham que contiene FBS al 10 %, tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecid 2,5 mM) a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar una vez con solución de Hanks que contiene 20 mM de tampón HEPES (pH 7,4) y probenecid 2,5 mM, se empapó la placa en la misma solución hasta el ensayo. Después, se colocó la placa en un sistema de exploración de fármaco fluorescente (FDSS 6000; Hamamatsu Photonics) y se midió la concentración de ión calcio intracelular sin estimulación durante 30 segundos. Se añadió un compuesto de ensayo (concentraciones finales desde nM hasta 10 μM , solución de dimetilsulfóxido (DMSO)) y se añadió SIP (concentración final: 100 nM) 5 minutos después. Después, el aumento en la concentración de ión calcio intracelular se midió antes y después de la adición de SIP 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 de la presente invención frente a cada EDG se determinó usando el valor del pico debido a la estimulación por SIP en un pocillo que contenía DMSO como sustituto para el compuesto de ensayo como valor de control (A), comparando el valor antes de la adición del compuesto de ensayo con el valor aumentado (B) en la proporción de fluorescencia después de la adición, y calculando la proporción de aumento (%) en la concentración de calcio intracelular [Ca^{2+}]; ya que: proporción de aumento (%) = (B/A) x 100. Se determinaron las proporciones de aumento del compuesto de ensayo a concentraciones individuales y se calculó el valor de CE_{50} .

Resultados:

Por ejemplo, el valor de CE_{50} de ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico para EDG-1 fue de 0,255 $\mu\text{mol/l}$.

5 Ejemplo biológico 4

Recuento del número de linfocitos en sangre (1):

10 Método:

15 Se administraron los compuestos de ensayo a ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Japón, Ltd., 6 semanas de edad en el momento del uso). De cuatro a 72 horas después de la administración, se recogió la sangre a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Usando una porción de la sangre recogida de este modo, se contó el número de células sanguíneas y se contó el número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas. Cada grupo tuvo 4 o 5 animales.

Resultados:

20 Se indicó que los compuestos de la presente invención disminuyeron el número de linfocitos en sangre, de este modo mostrando un fuerte efecto de alojamiento de linfocitos. También se descubrió que los efectos de la linfopenia de los compuestos de la presente invención se mantuvieron incluso 72 horas después de la administración. Por ejemplo, el ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico disminuyó de manera dependiente de la dosis el número de linfocitos en la sangre a 10, 30 y 100 mg/kg 4 horas después de la administración.

25 Se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen actividad agonista contra EDG-1 y la capacidad de unirse a EDG-6 y, además, un efecto de linfopenia durante un largo periodo de tiempo.

30 Ejemplo biológico 5

Recuento del número de linfocitos en sangre (2):

Método:

35 Se administraron los compuestos de ensayo por vía oral a ratones BALB/c macho. De cuatro a 72 horas después de la administración, se recogió la sangre a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. El número del recuento de leucocitos totales, el recuento de linfocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento de eritrocitos, el recuento de plaquetas en sangre y el valor de hematocrito se midieron con un contador de células sanguíneas automático multiproceso (SF-3000, Sysmex). La evaluación se efectuó haciendo referencia al recuento medio de células sanguíneas en un grupo al que se le administró vehículo (grupo de vehículo) como el 100 % y calculando el porcentaje de vehículo a partir del recuento medio de células sanguíneas de cada grupo al que se le administra compuesto de ensayo. Basándose en las dosis de compuesto y porcentajes de vehículo, se forma una curva de calibración y se calculó la dosis de compuesto necesaria para reducir el recuento de células sanguíneas en un 50 % como DE_{50} .

45 Ejemplo biológico 6

Recuento del número de linfocitos en sangre (3):

Método:

50 Los compuestos de ensayo de la presente invención o un vehículo se administraron por vía oral a ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Japón, Ltd., 6 semanas de edad en el momento del uso). Después, se interrumpió la administración de los compuestos de ensayo o el vehículo y se controló a lo largo del tiempo la velocidad de recuperación del recuento de linfocitos en sangre. Por ejemplo, se dividió a las ratas en 10 grupos y se administró un compuesto de ensayo durante 10 días a 5 grupos, mientras que se administró vehículo durante 10 días a los otros 5 grupos. Después de la administración durante 10 días, se contaron los linfocitos en sangre usando ratas de uno de los grupos de vehículo y de uno de los grupos a los que se le administra compuesto de ensayo en los días 1, 2, 3, y 5 después de la interrupción. Se recogió la sangre completa a través de la aorta abdominal con anestesia de éter. Usando una porción de la sangre recogida de este modo, se contó el número de células sanguíneas y se determinó el recuento de linfocitos, el recuento de neutrófilos y el recuento de plaquetas usando un contador de células sanguíneas multiproceso (SF-3000, Sysmex). Cada grupo tuvo 4 o 5 animales.

Ejemplo biológico 7

65 Estudio del efecto del compuesto de la presente invención sobre la promoción del alojamiento de linfocitos en órganos linfáticos (1: tinción histológica de nódulo linfático):

Método:

Se extirparon los nódulos linfáticos de las ratas Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Japón, de 6 semanas de edad en el momento de su uso) usadas en el Ejemplo Biológico 5 a las que se les había administrado los compuestos de ensayo o el vehículo. De acuerdo con un método usado de manera común en la técnica, estos tejidos se fijaron con formalina y se prepararon cortes de tejido. Mediante el uso de una doble tinción con hematoxilina y eosina, se observaron las condiciones en los tejidos linfáticos, es decir, el córtex, médula, seno marginal y seno linfático, etc.

Ejemplo biológico 8

Estudio del efecto del compuesto de la presente invención sobre la promoción del alojamiento de linfocitos en órganos linfáticos (1: Recuento de linfocitos en órganos linfáticos):

Método:

Se administraron compuestos de ensayo a ratones BALB/c macho por vía oral. Veinte horas después, se sacrificó a los ratones por exsanguinación con anestesia de éter. Inmediatamente después, se extirparon varios órganos linfáticos, tales como la placa de Peyer y el timo. Después, se obtuvieron linfocitos de estos tejidos y se sometieron al siguiente análisis. A saber, se tiñeron las células usando anticuerpo anti-CD3, anticuerpo anti-CD4, anti-CD8, anticuerpo anti-B220, etc., y se midieron varias células positivas usando un citómetro de flujo.

Ejemplo biológico 9

Ensayo de quimiotaxis:

Método:

Se extirparon el bazo o el nódulo linfático de los ratones y se obtuvieron los linfocitos de estos de acuerdo con un método usado de manera común en la técnica (J. Immunol., 171,3500-3507 (2003)). Los linfocitos (por ejemplo, 1×10^7 células/ml) obtenidos de este modo se pusieron sobre la capa superior de una cámara quimiotáctica, mientras que SIP o varias quimiocinas, tales como CCL-5 y CCL-21 se pusieron sobre la capa inferior. Los compuestos de ensayo (bien solos o simultáneamente) se añaden a la capa inferior o la capa superior y de este modo se observan los efectos inhibidores o promotores sobre la migración de linfocitos.

Ejemplo biológico 10

Análisis fenotípico de células sanguíneas:

Método:

Se recogió la sangre completa de ratas a las que se les había administrado los compuestos de ensayo o solo vehículo. Después, se tiñeron las células usando anticuerpo anti-CD3, anticuerpo anti-CD45RA, anticuerpo anti-CD4, anticuerpo anti-CD8a, anticuerpo anti-CD161a y similares. De este modo, se observaron los efectos de los compuestos de ensayo sobre el fenotipo de las células sanguíneas. Por ejemplo, se suspendieron las células en tubo de ensayo de tipo Spitz y se añadieron tinte de viabilidad 7-AAD, anticuerpo anti-CD3 marcado con FITC, anticuerpo anti-CD45RA marcado con FITC, anticuerpo anti-CD8b marcado con FITC, anticuerpo anti-CD4 marcado con PE y anticuerpo anti CD161a marcado con FITC, y se mezcló. Después, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente en un sitio oscuro durante 15 minutos. A continuación, se añadió un reactivo hemolítico, solución de lisis IO de ensayo 3, seguido de agitación y después, se dejaron reposar a temperatura ambiente en un sitio oscuro durante 10 minutos. A continuación, se centrifugó la mezcla a 1300 rpm (320 g) durante 5 minutos. El precipitado se suspendió en 1 ml de DPBS y se midieron 10.000 o más células con un citómetro de flujo EPICS XL (Beackan Coulter).

Ejemplo biológico 11

Análisis de internalización de proteína EDG-1:

Método:

Usando células CHO que sobreexpresan EDG-1, se observó la internalización de proteína EDG-1 debido a la estimulación con los compuestos de ensayo de acuerdo con un método comunicado en FASEB, 18, 551-553 (2004)).

Ejemplos de Formulación

Los Ejemplos de formulación llevados a cabo en la presente invención se muestran a continuación.

65

Ejemplo de Formulación 1

5 Se mezclaron ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico (100 g), carboximetilcelulosa cálcica (disgregante, 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0 g) y celulosa microcristalina (870 g) de manera convencional, y se comprimieron para dar 10.000 comprimidos que contenía cada uno 10 mg del principio activo.

Ejemplo de Formulación 2

10 Se mezclaron ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico (200 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 l) de manera convencional, La solución se filtró a través de un filtro a prueba de polvo, y después se cargaron alícuotas de 5 ml en ampollas, que se autoclavaron para dar 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg del principio activo.

Aplicabilidad industrial

15 La presente invención es de aplicación para fármacos como se describirá a continuación.

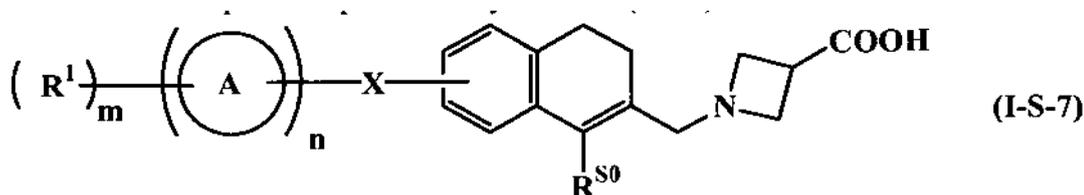
20 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-S-7), sales de los mismos, solvatos de los mismos o profármacos de los mismos son compuestos que tienen la capacidad de unirse a receptor SIP, en particular a EDG-6 y muestran acción farmacológica prolongada. Por lo tanto, son útiles como agentes preventivos y/o remedios en mamíferos, en particular, seres humanos para el rechazo de trasplantes, rechazo de un órgano trasplantado, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, miastemia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlceras, linfoma, tumores malignos, leucemia, enfermedades asociadas con infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

25 Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista frente a EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como agentes preventivos y/o remedios para rechace de trasplantes, enfermedad de trasplante contra hospedador, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y similares.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-S-7):



5

donde el anillo A representa un grupo cíclico;

X representa $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_8-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{ciclopropileno}-\text{CH}_2-\text{O}-$, pudiendo estar cada uno opcionalmente sustituido;

n representa 1, m es 0 o un número entero de 1 a 7 y R^1 representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, varios R^1 son iguales o diferentes,

$\text{R}^{\text{S}0}$ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C1-4, que pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno;

el sustituyente representado por R^1 se selecciona entre alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, alquilideno C1-20 que puede estar sustituido, un grupo cíclico que puede estar sustituido, oxo, hidroxilo, alquiloxi C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar protegido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, aciloxi C1-20 que puede estar sustituido, tioxi, mercapto, alquiltio C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, mercapto sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfino C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, sulfino sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, alqueno C2-20 que puede estar sustituido, alquino C2-20 que puede estar sustituido, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, sulfino que puede estar sustituido, sulfo que puede estar sustituido, sulfamoilo que puede estar sustituido, carbonilo que puede estar sustituido, carboxi que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, carbamoilo que puede estar sustituido, ciano, amidino que puede estar sustituido, nitro, nitroso, imino que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido o un átomo de halógeno;

el sustituyente en "que puede estar sustituido" se selecciona entre alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, alquilideno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquiloxi C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, hidroxilo que puede estar protegido con un grupo cíclico, aciltio C1-20, tioxi, mercapto, alquiltio C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, mercapto sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfino C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, sulfino sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfino, sulfo, sulfamoilo, carboxi, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamoilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino o un átomo de halógeno;

una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo A es un grupo carbocíclico C3-15.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sustituyente representado por R^1 es un átomo de halógeno, alquilo C1-20 que puede estar sustituido o alquiloxi C1-20 que puede estar sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

- Ácido 1-[[1-metil-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-ciclohexilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-[3-(4-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-[3-(2-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,

- Ácido 1-{{6-[3-(2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-cloro-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[2-(4-*terc*-butilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 5 Ácido 1-[[6-(1,1'-bifenil-4-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,6-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-[3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3,3-difenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[(4-propilbencil)oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 10 Ácido 1-{{6-[(4-isobutilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[3-(2-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-naftilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 15 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-quinolinilmetoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-benzotien-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-benzofuran-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{1-metil-6-[[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 20 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[[2E]-3-fenil-2-propenil]oxi]-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4-etilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 25 Ácido 1-{{6-[(4-ciclohexilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-clorofenil)propoxi]-1-etil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(2,4-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-{{6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil}-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 30 Ácido 1-[[6-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-[3-(3-metilfenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3-clorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3,4-diclorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 35 Ácido 1-{{6-[2-(4-etilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[2-(4-isopropilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(3-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(2-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(1-metil-3-fenilpropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 40 Ácido 1-{{6-[1-(4-isobutilfenil)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[[1R,2R]-2-fenilciclopropil]metoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-fluoro-3-metilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-(quinolin-7-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 45 Ácido 1-{{6-[3-(2,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[3-[2-(trifluorometil)fenil]propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3,4-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 50 Ácido 1-{{6-[3,3-bis(4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-(5-fenilpentiloxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-[[6-(1,1'-bifenil-3-ilmetoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 55 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[3-(2,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[6-(1-metil-6-[3-(2,3,4-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-[[1-metil-6-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidid-3-carboxílico,
 60 Ácido 1-{{6-[3-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Ácido 1-{{6-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil}azetidid-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-[[6-(3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]propoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-
 65 azetidid-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-{{6-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}-metil}azetidid-3-carboxílico,

Ácido 1-({6-[3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)propoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({1-metil-6-[3-(2,4,6-trifluorofenil)propoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Clorhidrato del ácido 1-({6-(2,2-dimetil-3-fenilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 5 Ácido 1-({1-metil-6-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico,
 Ácido 1-({6-[2-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico
 y
 Ácido 1-({6-[2-(4-isobutilfenil)etil]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il}metil)azetidín-3-carboxílico.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo.

15 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un agente para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 que es rechazo de trasplante, enfermedad autoinmune y/o enfermedad alérgica.

20 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 es rechazo de trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de islote pancreáticas; enfermedad de colágeno; lupus sistémico eritematoso; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; diabetes autoinmune; fibrosis pulmonar; dermatitis atópica y/o asma.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un agente inmunosupresor.

25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es un agente que causa linfopenia.

30 10. Un medicamento que comprende al compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo en combinación con uno o al menos dos seleccionados del grupo que consisten en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de linfocitos T, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la señal de proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo usado en la supresión inmune, un agente para tratar el rechazo de trasplantes, un antibiótico, un agente antiviral y un agente antifúngico.

35 11. Uso del compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 que es rechazo del trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de islote pancreáticas; enfermedad de colágeno; lupus sistémico eritematoso; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; diabetes autoinmune; fibrosis pulmonar; dermatitis atópica y/o asma.

40 12. Uso del compuesto representado por la fórmula (I-S-7) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un éster del mismo para la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente que causa linfopenia.