

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 559**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/451	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61P 17/02	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61P 9/06	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
A61P 9/08	(2006.01) A61P 27/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2014 PCT/JP2014/058211**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14157158**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014 E 14775353 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2980072**

54 Título: **Derivado de fenilo**

30 Prioridad:

26.03.2013 JP 2013063304

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

07.06.2018

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:

**KUSUMI, KENSUKE;
NAGANAWA, ATSUSHI;
OTSUKI, KAZUHIRO;
SEKIGUCHI, TETSUYA;
SHINOZAKI, KOJI;
YAMAMOTO, HIROSHI y
YAMAMOTO, YASUKO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 671 559 T3

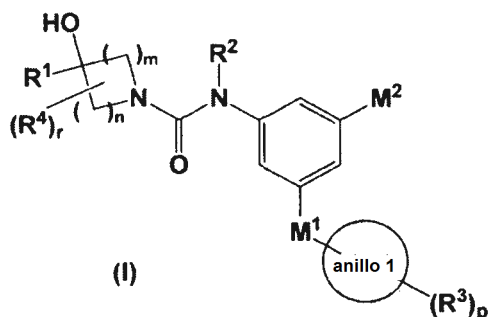
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenilo

5 **Campo técnico**

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



10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados como se describe a continuación en el presente documento, y una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo (a partir de ahora en el presente documento abreviado algunas veces como el presente compuesto).

15 **Técnica antecedente**

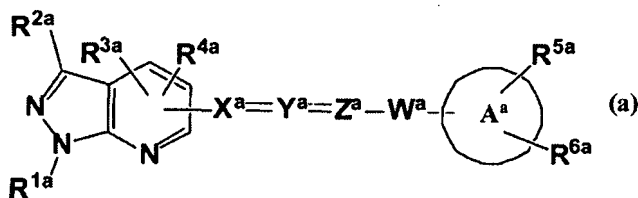
La esfingosina-1-fosfato [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxiocetadeca-4-enil-1-fosfato; a partir de ahora en el presente documento abreviado algunas veces como S1P] es un lípido que se sintetiza mediante renovación metabólica de esfingolípidos o acción extracelular de esfingosina quinazas secretoras. Se ha propuesto que este lípido actúa como un transmisor intercelular y como un transmisor secundario intracelular.

Con respecto a los receptores S1P₂ (EDG-5/AGR16/H218) entre los receptores S1P, se ha publicado que la expresión fuerte de su ARNm está confirmada en tejidos de corazón, pulmón, estómago e intestino delgado y que la cantidad de expresión de su ARNm en las células de la íntima en un modelo en ratones de una lesión del globo carotídeo, que son el modelo de la arterioesclerosis coronaria, está significativamente disminuida en comparación con la de las células de la íntima (véase el Documento de Patente 1).

Se notifica también que los receptores S1P (particularmente los receptores S1P₂) están implicados en hipertensión portal, y asma (véase el Documento no de patente 1). Se sabe también que los receptores están implicados en la expresión de los factores de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) asociados con el inicio de la fibrosis, y el cáncer (véase el Documento no de patente 2).

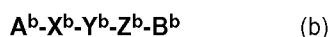
Se conocen los siguientes compuestos como la técnica relacionada de la presente invención.

35 Como los compuestos que tienen actividad antagonista de S1P₂, compuestos de pirazopiridina o sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula (a):



40 en la que R^{1a}, R^{2a} y R^{3a} representan un grupo alquilo C1-8; R^{4a} representa un átomo de hidrógeno; R^{5a} y R^{6a} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-8, un grupo alcoxi C1-6, un átomo de halógeno; X^a representa -NH-, -O-, -CH₂-; X^a representa -NH-; Z^a representa -CO-; W^a representa -NH-; y el anillo A^a representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo (las definiciones de los grupos respectivos están resumidas), se ha divulgado que actúan específicamente sobre receptores S1P₂ y son útiles como agentes terapéuticos para la fibrosis (véase el Documento de Patente 2).

Los compuestos conocidos que tienen actividad antagonista de S1P₂ incluyen también compuestos que tienen un esqueleto de piperidina representado por la fórmula general (b):



en la que A^b representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente; X^b representa un enlace sencillo o un separador que tiene de 1 a 3 átomos en la estructura básica; Y^b representa un enlace sencillo o un separador que tiene de 1 a 3 átomos en la estructura básica; Z^b es un enlace sencillo o un separador que tiene de 1 a 3 átomos en la estructura básica; y B^b representa un grupo cíclico que puede contener un sustituyente (véase el Documento de Patente 3) y los compuestos que tienen un esqueleto de azetidina (véase el Documento de Patente 4).

Ningún documento de la técnica anterior divulga o sugiere que el compuesto de la invención que contiene dos sustituyentes específicos, particularmente un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo y un grupo fenoxi en ciertas posiciones de sustitución, pueda mejorar significativamente la actividad antagonista de $S1P_2$ humano.

Documento de Patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º H6-234797

Documento de Patente 2: WO 01/98301

Documento de Patente 3: WO 2004/002531

Documento de Patente 4: WO 2005/063704

Documento no de patente 1: Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 320, n.º 3, págs. 754-759, 2004

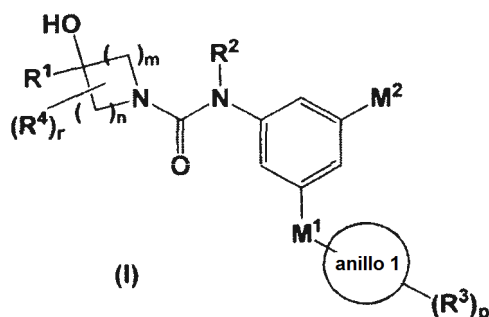
Documento no de patente 2: Molecular Cancer Research, vol. 6, n.º 10, págs. 1649-1656, 2008

Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen actividad antagonista de $S1P_2$ humano, que los compuestos divulgados en el Documento de Patente 3 no mostraban suficientemente, para mejorar la solubilidad del compuesto y proporcionar un producto medicinal del mismo.

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios a fin de resolver el anterior problema y encontrar el compuesto que tiene una actividad antagonista mejorada de $S1P_2$ humano. Como resultado, los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que el compuesto que tiene sustituyentes específicos, particularmente un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo y un grupo fenoxi en ciertas posiciones de sustitución, tenga una actividad antagonista de $S1P_2$ humano significativamente mejorada en comparación con el compuesto divulgado en el Documento de Patente 3, completando de esta forma la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I):



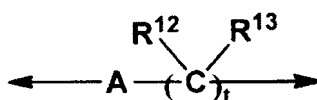
en la que R^1 representa (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , (2) un grupo alqueno C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , (3) un grupo alquino C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} o (4) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno;

R^{21} representa (1) un átomo de halógeno, (2) OR^{22} (en el grupo, R^{22} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4), (3) $-NR^{23}R^{24}$ (en el grupo, R^{23} y R^{24} respectivamente independientemente representan (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4) o (4) un grupo oxo;

R^2 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4; R^3 representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo hidroxilo, (6) $-L-CONR^6R^7$, (7) $-L-SO_2R^8$ o (8) $-L-COOR^9$;

R^4 representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

L representa (1) un enlace, (2) un grupo representado por la fórmula:



- en la que A representa (1) un enlace o (2) un átomo de oxígeno; R¹² y R¹³ representan, respectiva e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo hidroxilo o (4) NH₂ o (5) R¹² y R¹³ junto con el átomo de carbono al que están fijados, pueden formar un carbociclo C3-7; y la flecha en el lado derecho se une a -CONR⁶R⁷, -SO₂R⁸ o -COOR⁹, (3) un grupo alquenoileno C2-4, (4) un grupo alquenoileno -O-C2-4, (5) un átomo de oxígeno o (6) un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-4; R⁶ y R⁷ representan, respectiva e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo, (5) -CONR¹⁵R¹⁶, (6) -SO₂NR¹⁵R¹⁶, (7) -COR¹⁷ o (8) -SO₂R¹⁷, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; R⁸ representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3) NR¹⁰R¹¹; R⁹ representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-8; R¹⁰ y R¹¹ representan, respectiva e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) -CONR¹⁵R¹⁶, (4) -SO₂NR¹⁵R¹⁶, (5) -COR¹⁷ o (6) -SO₂R¹⁷;
- el anillo 1 representa un grupo cíclico de 5 a 7 miembros; R¹⁵ y R¹⁶ representan, respectiva e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros; R¹⁷ representa (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;
- M¹ representa (1) un enlace, (2) es -C(O)-, (3) -O-, (4) -S-, (5) -C(O)O-, (6) -CH₂O- o (7) -C(O)NH-; M² representa un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C1-4;
- n representa un número entero de 1 a 2;
- m representa un número entero de 1 a 2;
- p representa un número entero de 0 a 5;
- 25 r representa un número entero de 0 a 4;
- t representa un número entero de 1 a 4;
- cuando p es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R³ pueden ser iguales o diferentes;
- cuando r es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R⁴ pueden ser iguales o diferentes; y
- cuando t es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R¹² y R¹³ pueden ser, respectivamente, iguales o diferentes;
- 30 una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo;

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I), la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo.

- 35 La invención se refiere, adicionalmente, al compuesto representado por la fórmula general (I), la sal del mismo, el solvato del mismo, o el N-óxido del mismo o la composición farmacéutica que lo comprende para su uso en la profilaxis y/o terapia de una enfermedad mediada por S1P₂, seleccionada entre una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, una complicación diabética, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo hepático, neuropatía, artritis reumatoide, herida,
- 40 dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) o cáncer.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

- 45 El presente compuesto tiene una elevada actividad antagonista de S1P₂ humano y, por lo tanto, es útil para la terapia de enfermedades mediadas por S1P₂ tales como enfermedades resultantes de constricción vascular y fibrosis.

MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

- 50 La presente invención se describe en detalle a continuación en el presente documento.
- El átomo de halógeno como se usa en el presente documento puede ser flúor, cloro, bromo y yodo.
- 55 El grupo alquilo C1-8 como se usa en el presente documento puede incluir grupos alquilo C1-8 lineales o ramificados, que pueden incluir, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, 2-metil-3-hexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1-etil-1-metilbutilo, 1-metil-2-etilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,1-dietilpropilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 3-etilpentilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-

etilhexilo, 3-etilhexilo, 1-propilpentilo, 2-propilpentilo, 1,5-dimetilhexilo, 1-etil-4-metilpentilo, 1-propil-3-metilbutilo, 1,1-dimetilhexilo, 1-etil-1-metilpentilo y 1,1-dietilbutilo.

5 El grupo alquilo C1-4 como se usa en el presente documento puede incluir, grupos alquilo C1-4 lineales o ramificados que pueden incluir, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

10 El grupo haloalquilo C1-4 grupo como se usa en el presente documento se refiere a un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y un grupo 4-bromobutilo.

15 El grupo alqueno C2-8 como se usa en el presente documento puede incluir grupos alqueno C2-8 lineales o ramificados, que pueden incluir, por ejemplo, grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, heptadienilo, octenilo, octadienilo, 2-metilpropen-1-ilo, 2-etil-1-buten-1-ilo, 2-metilbuten-2-ilo y 2-metilpenten-2-ilo.

20 El grupo alqueno C2-4 como se usa en el presente documento puede incluir grupos etenileno, propenileno y butenileno.

25 El grupo alquilo C2-8 grupo como se usa en el presente documento puede incluir grupos alquilo C2-8 lineales o ramificados, que pueden incluir, por ejemplo, grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, hexadiinilo, heptinilo, heptadiinilo, octinilo, octadiinilo y 3,3-dimetil-1-buten-1-ilo.

El grupo alcoxi C1-4 como se usa en el presente documento puede incluir, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

30 El carbociclo C3-7 como se usa en el presente documento se refiere a un carbociclo monocíclico C3-7 o un carbociclo C3-7 que puede estar parcial o totalmente saturado y puede incluir, por ejemplo, anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y benceno.

35 El carbociclo C5-7 como se usa en el presente documento se refiere a un carbociclo monocíclico C5-7 o un carbociclo C5-7 que puede estar parcial o totalmente saturado y puede incluir, por ejemplo, anillos de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y benceno.

40 El heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros como se usa en el presente documento se refiere a heterociclos monocíclicos de 4 a 7 miembros, parcial o totalmente saturados, que contienen de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y contienen, inevitablemente, uno o más átomos de nitrógeno. Por ejemplo, pueden mencionarse los anillos de 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), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), 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 y tiomorfolina.

55 El grupo cíclico de 5 a 7 miembros como se usa en el presente documento se refiere a un carbociclo C5-7 y a un heterociclo de 5 a 7 miembros. El carbociclo C5-7 tiene el mismo significado que anteriormente y el heterociclo de 5 a 7 miembros puede incluir heterociclos insaturados de 5 a 7 miembros y heterociclos saturados de 5 a 7 miembros. Los heterociclos de 5 a 7 miembros puede incluir, por ejemplo, anillos de 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, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), 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, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina y tiadiazepina.

- 10 En la presente invención, R^1 es preferentemente un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} o un carbociclo C5-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno y, más preferentemente, un grupo alquilo C1-8 ramificado o un anillo de ciclopentano, ciclohexano o benceno que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo trifluorometilo. El grupo alquilo C1-8 ramificado es preferentemente un grupo isopropilo, isobutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo o 3-metilpentilo.

En la presente invención, R^{21} es preferentemente un átomo de flúor.

- 20 En la presente invención, R^2 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^3 es preferentemente $-L-CONR^6R^7$, $-L-SO_2R^8$ o $-L-COOR^9$.

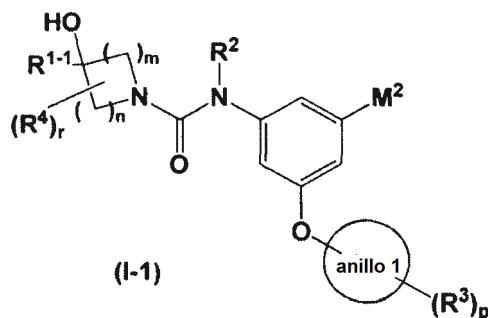
En la presente invención, M^1 es preferentemente $-O-$ o $-C(O)O-$.

- 25 En la presente invención, M^2 es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo haloalquilo C1-4, más preferentemente un grupo haloalquilo C1-4, y el grupo haloalquilo C1-4 es preferentemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

- 30 En la presente invención, el anillo 1 es preferentemente un anillo de benceno, piridazina, pirimidina, pirazina, piridina o ciclohexano y, más preferentemente, un anillo de benceno.

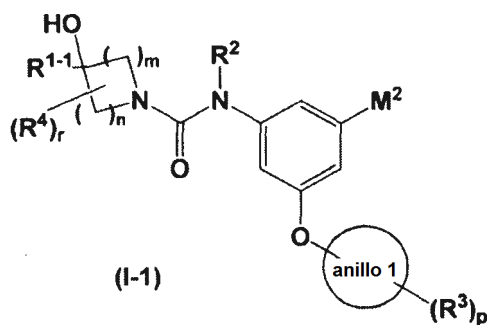
En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-1):

35



- 40 en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que anteriormente. En la fórmula general (I-1), R^2 es preferentemente un átomo de hidrógeno; R^3 es preferentemente $-L-CONR^6R^7$, $-L-SO_2R^8$ o $-L-COOR^9$ y, más preferentemente, $-L-CONR^6R^7$ o $-L-COOR^9$; M^2 es preferentemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo y, más preferentemente, un grupo trifluorometilo; el anillo 1 es preferentemente un anillo de benceno, piridina o ciclohexano y el anillo 1 es más preferentemente un anillo de benceno.

- 45 En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



en la que todos los símbolos tienen el mismo significado que anteriormente. En la fórmula general (I-1), R² es preferentemente un átomo de hidrógeno; R³ es preferentemente -L-CONR⁶R⁷, -L-SO₂R⁸ o -L-COOR⁹ y, más preferentemente, -L-CONR⁶R⁷ o -L-COOR⁹; M² es preferentemente un grupo haloalquilo C1-4; el grupo haloalquilo C1-4 es más preferentemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo; el anillo 1 es preferentemente un anillo de benceno, piridina o ciclohexano y, más preferentemente, un anillo de benceno.

En la presente invención, los compuestos descritos en los Ejemplos son más preferidos, y la 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-[3-{4-[(metilsulfonyl)carbamoyl]fenoxy}-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidin carboxamida, o el ácido 1-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxy]fenil}ciclopentanocarboxílico es particularmente preferida.

[Isómeros]

La presente invención comprende todos los isómeros a menos que se indique específicamente. Por ejemplo, el grupo alquilo incluye grupos lineales y ramificados. Además, la presente invención comprende isómeros geométricos para enlaces dobles, anillos y anillos condensados (formas E, formas Z, formas cis y formas trans), isómeros ópticos debidos a átomos de carbono asimétricos (formas R y S, configuraciones α y β, enantiómeros y diastereómeros), sustancias ópticamente activas que tienen actividad rotatoria óptica (formas D, L, d y l), sustancias polares que pueden separarse por cromatografía (sustancias de alta polaridad y sustancias de baja polaridad), compuestos de equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos a proporciones arbitrarias y mezclas racémicas. La presente invención comprende también tautómeros.

Los isómeros ópticos de acuerdo con la presente invención pueden incluir no solo aquellos con una pureza del 100 % sino también aquellos que contienen otros isómeros ópticos a menos del 50 %.

En la presente invención, a menos que se indique específicamente, el símbolo:



indica que el enlace se proyecta por debajo del plano del papel (es decir, configuración α), el símbolo:



indica que el enlace se proyecta por encima del plano del papel (es decir, configuración β), y el símbolo:



indica que el enlace está en la configuración α, la configuración β o la mezcla de estas configuraciones a proporciones arbitrarias, como es evidente para una persona experta en la materia.

El compuesto representado por la fórmula general (I) se convierte en una sal mediante el método bien conocido. La sal es preferentemente soluble en agua. Las sales adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio o sodio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de amonio, aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, o N-metil-D-glucamina), o sales de adición de ácidos (sales de ácido inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos, o nitratos), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos, trifluoroacetatos, lactatos, tartratos, oxalatos, fumaratos, maleatos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos, o gluconatos)).

El compuesto representado por la fórmula general (I) y la sal del mismo pueden convertirse también en un solvato. El

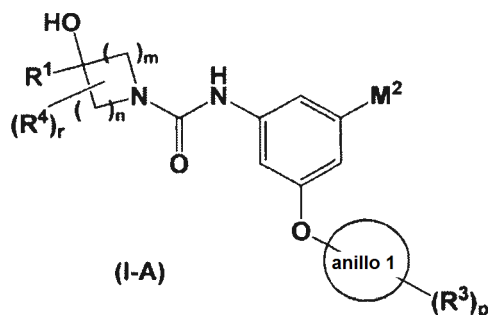
solvato tiene preferentemente baja toxicidad y es soluble en agua. Los solvatos apropiados pueden incluir, por ejemplo, solvatos con agua y disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol).

El N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) se refiere al compuesto representado por la fórmula general (I), en la que el átomo de nitrógeno está oxidado. El N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser también la sal de metal alcalino (alcalinotérreo), la sal de amonio, la sal de amina orgánica y la sal de adición de ácidos como se ha descrito anteriormente. El compuesto representado por la fórmula general (I) puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I).

[Método de producción del presente compuesto]

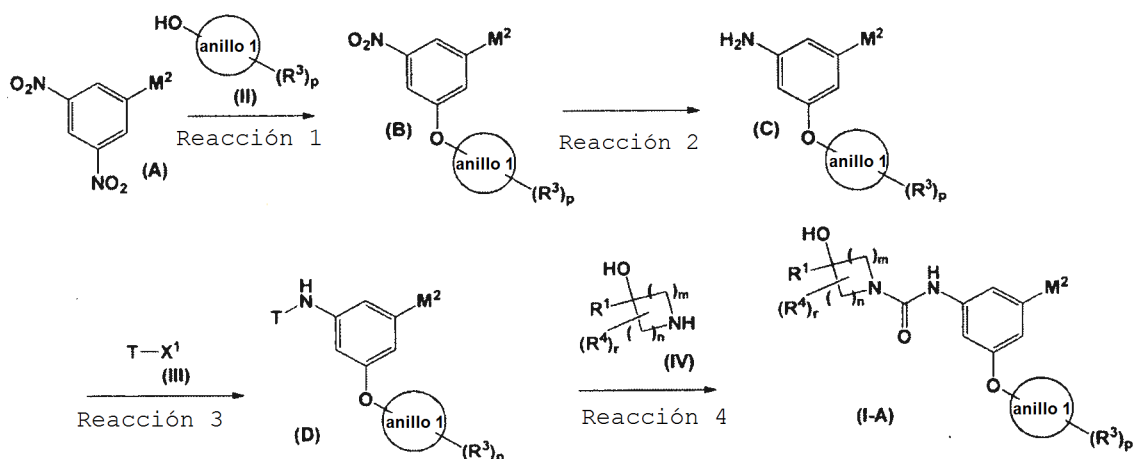
El presente compuesto se puede producir mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o el método descrito en los Ejemplos las modificaciones y combinaciones apropiadas.

El compuesto de la fórmula general (I), en la que R^2 es un átomo de hidrógeno y M^1 es un átomo de oxígeno, concretamente, el compuesto representado por la fórmula general (I-A):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente, puede producirse mediante el esquema de reacción 1 como sigue:

Esquema de reacción 1



en la que T representa un grupo protector del grupo amino que tiene el grupo carbonilo (por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), un grupo fenoxicarbonilo, y un grupo p-nitrofenoxicarbonilo); X^1 representa un átomo de halógeno; y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente.

En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 1 se puede llevar a cabo como una reacción de eterificación entre el compuesto representado por la fórmula (A) y el compuesto representado por la fórmula general (II). Esta reacción de eterificación es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter), en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido

de litio), un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio), un fosfato (fosfato potásico) o un carbonato (carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos y de 0 a 100 °C.

5 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 2 se puede llevar a cabo como una reacción de reducción del grupo nitro del compuesto representado por la fórmula general (B). La reacción de reducción del grupo nitro es bien conocida y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación en el presente documento.

10 (1) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente [éteres (tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietiléter), alcoholes (metanol, etanol), bencenos (benceno, tolueno), cetonas (acetona, metil etil cetona), nitrilos (acetonitrilo), amidas (dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores], en presencia de un catalizador de hidrogenación (paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio), en presencia o ausencia de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada, en presencia de formiato de amonio o hidrazina y a una temperatura de 0 a 200 °C.

15 (2) La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente miscible en agua (etanol, metanol, tetrahydrofurano y similares), en presencia o ausencia de un ácido (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de amonio, ácido acético, formiato de amonio), utilizando un reactivo metálico (por ejemplo, cinc, hierro, estaño, cloruro de estaño, cloruro de hierro, samario, indio, o borohidruro de sodio-cloruro de níquel) a una temperatura de 0 a 150°C.

25 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 3 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula general (C) y el compuesto representado por la fórmula (III), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina) con el compuesto representado por la fórmula general (C) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietiléter, tetrahydrofurano) a una temperatura de 0 a 40 °C. El compuesto representado por la fórmula (III) puede también someterse a la reacción con la fórmula general (C) en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, dioxano, tetrahydrofurano), utilizando una solución acuosa alcalina (solución de hidrogenocarbonato de sodio, solución de hidróxido de sodio) de 0 a 40 °C.

35 En la fórmula de la etapa de reacción 1, la reacción 4 es bien conocida y se lleva a cabo con el compuesto representado por la fórmula general (D) y el compuesto representado por la fórmula general (IV), por ejemplo, mediante reacción del compuesto representado por la fórmula general (D) en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina) con el compuesto representado por la fórmula general (IV) en un disolvente orgánico (N,N-dimetilacetamida, cloroformo, diclorometano, dietiléter, tetrahydrofurano) a una temperatura de 0 °C hasta una temperatura de reflujo.

40 En la fórmula de la etapa de reacción 1, cuando el compuesto representado por la fórmula general tiene un grupo protector, por ejemplo, cuando R³ está protegido, se puede llevar a cabo, si es necesario, la reacción de desprotección. La reacción de desprotección de grupos protectores es bien conocida y se puede llevar a cabo siguiendo los métodos que pueden incluir, por ejemplo, (1) reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) reacción de desprotección por hidrólisis, (4) reacción de desprotección de grupos sililo, (5) reacción de desprotección utilizando un metal, (6) reacción de desprotección utilizando un complejo metálico.

Estos métodos se describen específicamente a continuación en el presente documento.

50 (1) Se lleva a cabo la reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahydrofurano y dioxano), utilizando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio y carbonato de potasio) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos de 0 a 40 °C.

55 (2) Se lleva a cabo la reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahydrofurano y anisol) y en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol de 0 a 100 °C.

60 (3) Se lleva a cabo la reacción de desprotección mediante hidrólisis, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietiléter), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), bencenos (por ejemplo, benceno y tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona y metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de dos o más de los anteriores), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino y níquel Raney), en una atmósfera de hidrógeno de presión normal o aumentada o en presencia de formiato de amonio de 0 a 200 °C.

(4) Se lleva a cabo la reacción de desprotección de grupos sililo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano y acetonitrilo), utilizando fluoruro de tetrabutilamonio de 0 a 40 °C. De forma alternativa, la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) de -10 a 100 °C.

(5) Se lleva a cabo la desprotección utilizando un metal, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una solución mixta de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) en presencia de polvo de cinc con aplicación de ultrasonidos, en caso necesario, de 0 a 40 °C.

(6) Se lleva a cabo la desprotección utilizando un complejo metálico, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidona), en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), utilizando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis trifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (I)) de 0 a 40 °C.

Como alternativa, se puede llevar a cabo la reacción de desprotección mediante el método descrito en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

El grupo protector de un grupo hidroxilo puede incluir, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc) y un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

El grupo protector de un grupo amino puede incluir, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), y un grupo 2-(trimetilsilil) etoximetilo (SEM).

El grupo protector de un grupo hidroxilo y un grupo amino no está particularmente limitado a los mencionados anteriormente siempre que puede eliminarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden utilizarse los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

En las reacciones descritas en el presente documento, los compuestos usados como materiales de partida, tales como los compuestos representados por las fórmulas generales (A), (II), (III) y (IV) son bien conocidos o se pueden producir fácilmente de acuerdo con métodos bien conocidos.

En las reacciones descritas en el presente documento, se pueden llevar a cabo reacciones acompañadas por calentamiento, como es evidente para una persona experta en la materia, con un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En las reacciones descritas en el presente documento, se puede usar un reactivo inmovilizado en fase sólida que se inmoviliza sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno y polietilenglicol).

En las reacciones descritas en el presente documento, los productos de reacción se pueden purificar de acuerdo con medios de purificación convencionales tales como destilación a presión normal o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resinas de intercambio iónico, resinas secuestrantes o cromatografía de columna o lavado y recristalización. La purificación se puede llevar a cabo tras cada reacción o después de unas pocas reacciones.

[Toxicidad]

El presente compuesto tiene una toxicidad suficientemente baja y, por tanto, se puede usar de forma segura como medicamento.

[Aplicación farmacéutica]

El compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista de S1P₂ (EDG-5) y, por tanto, es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad mediada por S1P₂. La enfermedad mediada por S1P₂ incluye una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, una complicación diabética (incluyendo retinopatía diabética, y nefropatía diabética), dislipidemia, hepatitis,

cirrosis hepática, fallo hepático (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y hepatitis vírica), neuropatía, herida por artritis reumatoide, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer.

5 En la presente invención, la enfermedad resultante de constricción vascular puede incluir una enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardiaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmias, fibrilación auricular, hipertensión portal, varices, ascitis, esplenomegalia, encefalopatía hepática, lesión de isquemia por reperfusión.

10 La fibrosis que se usa en el presente documento puede incluir fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis del miocardio, fibrosis de la piel.

La enfermedad respiratoria que se usa en el presente documento puede incluir asma bronquial, lesión pulmonar aguda, septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 En la presente invención, variz puede incluir variz esofágica, variz gástrica, variz duodenal, variz entérica, variz colónica, variz rectal.

20 El presente compuesto es capaz de reducir la presión portal y, por lo tanto, puede usarse como un agente profiláctico y/o terapéutico para la hipertensión portal y como un agente profiláctico para hemorragia primaria o secundaria de la variz esofágica asociada con la hipertensión portal.

El presente compuesto es capaz de reducir, persistentemente, la presión portal y, por lo tanto, puede mostrar el efecto profiláctico y/o terapéutico de la hipertensión portal con administración una vez al día.

25 El presente compuesto puede combinarse con otro fármaco de tal manera que se administre como fármaco concomitante a fin de:

- 30
- 1) complementar y/o potenciar el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto;
 - 2) mejorar la cinética y la captación y reducir la dosificación del presente compuesto; y/o
 - 3) disminuir el efecto secundario del presente compuesto.

35 El fármaco concomitante del presente compuesto y otro fármaco pueden administrarse como un agente combinado que contiene ambos componentes en una formulación o administrarse por separado. Esta administración separada incluye la administración simultánea y la administración secuencial. La administración secuencial puede incluir la administración del presente compuesto antes de otro fármaco y la administración de otro fármaco antes del presente compuesto. Las maneras de administración de los componentes pueden ser iguales o diferentes.

40 El fármaco concomitante puede presentar efecto profiláctico y/o terapéutico para cualesquiera enfermedades sin limitación siempre que el efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto se complemente y/o potencie.

45 Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad resultante de la constricción vascular puede incluir, por ejemplo, antagonistas de calcio, agentes trombolíticos, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas de la endotelina, antioxidantes, sequestrantes de radicales, inhibidores de PARP, agentes mejoradores de la función de los astrocitos, inhibidores de la quinasa Rho, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, agentes diuréticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE), prostaglandinas (a partir de ahora en el presente documento abreviadas algunas veces como PG o PGs), antagonistas de la aldosterona, antagonistas de la endotelina, formulaciones de prostaciclina, nitratos, β -bloqueantes, vasodilatadores.

50 Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o el efecto terapéutico del presente compuesto para la fibrosis puede incluir, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, inhibidores de TGF- β , inhibidores de PDE5 y similares.

55 Otro fármaco que se usa para la complementación y/o la potenciación del efecto profiláctico y/o terapéutico del presente compuesto para la enfermedad respiratoria puede incluir, por ejemplo, inhibidores de PDE4, esteroides, agonistas β , antagonistas del receptor del leucotrieno, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor del tromboxano A2, agentes supresores de la liberación de mediadores, antihistaminas, derivados de la xantina, agentes anticolinérgicos, inhibidores de las citoquinas, PG, formulaciones de la forskolina, inhibidores de la elastasa, inhibidores de la metaloproteasa, expectorantes, antibióticos.

60 Los antagonistas del calcio pueden incluir, por ejemplo, nifedipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nisoldipina, nitrendipina, clorhidrato de bepridilo, besilato de amlodipina, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de efonidipina. Los agentes trombolíticos pueden incluir, por ejemplo, alteplasa, uroquinasa, tisoquinasa, nasaruplaza, nateplaza, activador del plasminógeno tisular, pamiteplaza, monteplaza. Los inhibidores de la tromboxano sintasa pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de ozagrel, imitrodast de sodio. Los sequestrantes de radicales pueden incluir, por ejemplo, Radicut. Los inhibidores de PARP pueden incluir, por ejemplo, 3-

ES 2 671 559 T3

aminobenzamida, 1,3,7-trimetilxantina, PD-141076, PD-141703.

Los agentes que mejoran la función de los astrocitos pueden incluir, por ejemplo, ONO-2506.

- 5 Los inhibidores de la quinasa Rho pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de fasudilo.

Los antagonistas de la angiotensina II pueden incluir, por ejemplo, losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán.

- 10 Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden incluir, por ejemplo, alaceprilo, clorhidrato de imidaprilol, clorhidrato de quinaprilol, clorhidrato de temocaprilol, clorhidrato de delaprilol, clorhidrato de benazeprilo, captoprilol, trandolaprilol, perindoprilol erbumina, maleato de enalaprilol, lisinoprilol.

- 15 Los agentes diuréticos pueden incluir, por ejemplo, manitol, furosemida, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, triclormetiazida, mefrusida, espironolactona, aminofilina.

Los inhibidores de PDE4 pueden incluir, por ejemplo, rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast, cipamfilina, atizoram, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, ONO-6126, D-4396, IC-485.

- 20 Las prostaglandinas (PG) pueden incluir, por ejemplo, agonistas de los receptores de PG, antagonistas de los receptores de PG.

Los receptores de PG pueden incluir, por ejemplo, receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP y CRTH2), un receptor de PGF (FP), un receptor de PGI (IP), un receptor de tromboxano (TP).

- 25 Los antagonistas de aldosterona pueden incluir, por ejemplo, drospironona, metirapona, canrenoato de potasio, canrenona, eplerenona, ZK-91587.

- 30 Las formulaciones de prostaciclina pueden incluir, por ejemplo, treprostinilo de sodio, epoprostenol de sodio, beraprost de sodio.

Los nitratos pueden incluir, por ejemplo, nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida.

- 35 Los β -bloqueantes pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de bupranolol, clorhidrato de bufetolol, clorhidrato de oxprenolol, atenolol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de bevantolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de acebutolol, clorhidrato de celiprolol, nipradilol, clorhidrato de tiisolol, nadorol, clorhidrato de propanolol, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de carteolol, pindolol, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de landiolol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de arotinolol, carvedilol, maleato de timolol.

- 40 Los vasodilatadores pueden incluir, por ejemplo, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de trimetazidina, dipiridamol, clorhidrato de etanofeno, clorhidrato de dilazep, rapidilo, nicorandilo.

- 45 Los esteroides pueden incluir, como agentes para la administración o la inyección oral, por ejemplo, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, acetato de butil prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona. Los esteroides para inhalación pueden incluir, por ejemplo, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclosonida, palomitonato de dexametasona, furonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, esleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica.

- 55 Los inmunosupresores pueden incluir, por ejemplo, azatioprina, mizoribina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, prednisolona, metilprednisolona, ortoclon OKT3, globulina dirigida contra linfocitos humanos, deoxispergualina.

Los inhibidores de PDE5 pueden incluir, por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo.

- 60 Los agonistas β pueden incluir, por ejemplo, bromhidrato de fenoterol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de clorprenalina, epinefrina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de hexoprenalina, clorhidrato de procateterol, clorhidrato de tulobuterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319.

- 65

ES 2 671 559 T3

Los antagonistas del receptor del leucotrieno pueden incluir, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratrodist.

5 Los antagonistas del receptor del A2 pueden incluir, por ejemplo, seratrodist, ramatroban, hidrato de domitroban cálcico.

Los agentes supresores de la liberación del mediador pueden incluir, por ejemplo, tranilast, cromolin sódico, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast de potasio.

10 Las antihistaminas pueden incluir, por ejemplo, fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina.

15 Los derivados de xantina pueden incluir, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina.

Los agentes anticolinérgicos pueden incluir, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropro.

20 Los inhibidores de citoquinas pueden incluir, por ejemplo, tosílato de suplatast.

Los inhibidores de la elastasa pueden incluir, por ejemplo, ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665.

25 Los expectorantes pueden incluir, por ejemplo, espíritu de amoníaco foeniculado, hidrogenocarbonato de sodio, clorhidrato de bromhexina, carbocisteína, clorhidrato de ambroxol, preparación de liberación sostenida de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol.

30 Los antibióticos pueden incluir, por ejemplo, cefuroxima de sodio, trihidrato de meropenemo, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuteno, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo. Los antibióticos para inhalación pueden incluir, por ejemplo, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, sulfato de astromicina, clorhidrato de cefetamet pivoxilo.

35 El presente compuesto se administra usualmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. Las formulaciones orales pueden incluir, por ejemplo, líquidos para la administración oral (por ejemplo, elixires, jarabes, soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones y emulsiones), agentes sólidos para la administración oral (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina y microcápsulas), polvos, gránulos y pastillas masticables). Las formulaciones parenterales pueden incluir, por ejemplo, líquidos (por ejemplo, inyecciones (inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones), soluciones oftálmicas (por ejemplo, soluciones oftálmicas acuosas (soluciones oftálmicas acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, soluciones oftálmicas viscosas y soluciones oftálmicas solubilizadas), soluciones oftálmicas no acuosas (soluciones oftálmicas no acuosas, suspensiones oftálmicas no acuosas))), formulaciones tópicas (por ejemplo, pomadas (pomadas oftálmicas)), gotas óticas. Estas formulaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como preparaciones de liberación inmediata o preparaciones de liberación sostenida. Estas formulaciones pueden producirse de acuerdo a métodos bien conocidos tales como el método descrito en la Farmacopea japonesa.

50 Los líquidos para la administración oral se producen mediante, por ejemplo, disolución, suspensión o emulsión del ingrediente activo en un diluyente de uso generalizado (por ejemplo, agua purificada, etanol y una mezcla de los mismos). Los líquidos pueden contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aroma, un conservante, un agente tamponante.

55 Los sólidos para la administración oral se formulan de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, mezclando el principio activo con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona y aluminometasilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, una solución adyuvante (ácido glutámico, ácido aspártico). Los sólidos pueden, si se desea, revestirse con un agente de revestimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y pueden revestirse con dos o más capas.

60 Las formulaciones tópicas como formulaciones parenterales se producen de acuerdo con métodos bien conocidos o formulaciones convencionales. Por ejemplo, se producen pomadas triturando o fundiendo el principio activo en una base. La base para las pomadas se selecciona entre aquellas bien conocidas o convencionalmente utilizadas. Una o más seleccionadas entre las siguientes, por ejemplo, puede usarse en solitario o en combinación: un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido

esteárico, ácido oleico, éster de adipato, éster de miristato, éster de palmitato, éster de estearato y éster de oleato), una cera (por ejemplo, cera de abejas, cera de balleta y ceresina), un tensioactivo (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxi-etileno), un alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), un aceite de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), un hidrocarburo, (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y parafina líquida), un glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de trementina), aceite animal (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualeno y escualeno), agua, un agente potenciador de la absorción y un agente de prevención de la erupción. Las formulaciones pueden contener además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un agente transmisor de aroma.

Las inyecciones son soluciones que comprenden formulaciones parenterales, suspensiones, emulsiones e inyecciones sólidas que se disuelven o se suspenden en un disolvente tras el uso. Las inyecciones se usan mediante, por ejemplo, disolución, suspensión o emulsión del principio activo en un disolvente. El disolvente utilizado es, por ejemplo, agua destilada para inyecciones, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol o una de sus combinaciones. Las formulaciones pueden contener además un estabilizante, una solución adyuvante (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y Polysolvate 80®), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un agente tamponante, un conservante. Las inyecciones se producen mediante esterilización en la etapa final o a través de una manipulación aséptica. Como alternativa, las formulaciones sólidas asépticas, por ejemplo, las formulaciones criodesecadas, pueden fabricarse para que se disuelvan, antes del uso, en agua destilada esterilizada o aséptica para la inyección u otro disolvente.

Para los fines descritos anteriormente, el presente compuesto o un agente concomitante del presente compuesto y otro fármaco se administra generalmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. La dosificación puede variar de acuerdo con la edad, el peso, los síntomas, el efecto terapéutico, la forma de administración, el periodo de tratamiento y, en general, puede administrarse por vía oral en una sola dosis para un adulto de 1 ng a 1000 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse por vía parenteral en una sola dosis para un adulto 0,1 ng a 10 mg con una o unas pocas veces al día, o administrarse continuamente por vía intravenosa durante 1 hora a 24 horas al día. La dosificación puede variar, como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con las diversas dolencias, por supuesto y, de esta manera, la dosificación que sea menor que el intervalo descrito anteriormente puede ser suficiente en algunos casos y la dosificación que es mayor que el intervalo descrito anteriormente puede requerirse en algunos casos.

Ejemplos

La presente invención se describe en detalle a continuación en el presente documento por medio de Ejemplos.

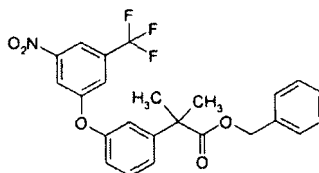
Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de separación por cromatografía y TLC indican los disolventes de elución o los disolventes en desarrollo utilizados y las proporciones se representan mediante relaciones volumétricas.

Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de RMN indican los disolventes utilizados para las mediciones.

Los compuestos se denominan en la presente memoria descriptiva utilizando un programa informático, ACD/Name® de Advanced Chemistry Development, que denomina generalmente de acuerdo con las reglas de la IUPAC, o de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC.

[Ejemplos experimentales]

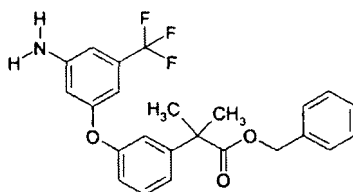
Ejemplo 1: 2-Metil-2-(3-[3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil)propanoato de bencilo



En una atmósfera de argón, Se añadieron 1,3-dinitro-5-(trifluorometil)benceno (1,52 g) y 2-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo (1,735 g) a dimetilformamida (DMF) (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió sulfato de potasio (2,04 g) a la mezcla seguido de agitación a 90 °C durante 9 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 0:100) para dar el compuesto del título (2,82 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,18-6,80, 5,12, 1,62.

Ejemplo 2: 2-{3-[3-Amino-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoato de bencilo



5

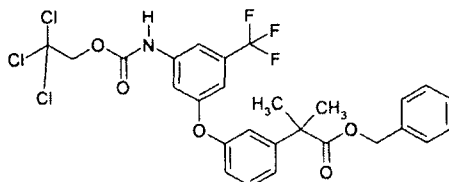
El compuesto (2,82 g) producido en el Ejemplo 1 se disolvió en etanol (50 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente a lo que se añadió una solución de cloruro de amonio (327 mg). Después se añadió hierro (1,88 g) a la solución de reacción que se agitó a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celite. El filtrado resultante se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. Se obtuvo, por tanto,

10

el compuesto del título (2,63 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,36 - 7,00, 6,89, 6,60, 6,36, 5,12, 1,62.

15 Ejemplo 3: 2-Metil-2-{3-[3-((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}propanoato de bencilo



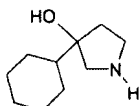
20

El compuesto (2,63 g) producido en el Ejemplo 2 se disolvió en acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hidrogenocarbonato sódico (2,57 g) a la solución y, mientras se agitaba, se añadió gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0,824 ml). La solución de reacción se agitó durante 4 horas, se lavó dos veces con agua, se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 \rightarrow 0:100) para dar el compuesto del título (3,33 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,50 - 6,90, 5,12, 4,82, 1,61.

Ejemplo 4: 3-ciclohexil-3-pirrolidinol



30

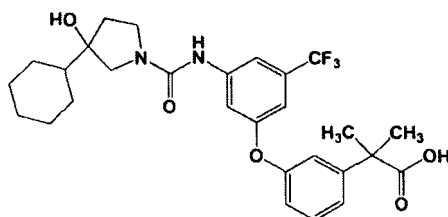
A un matraz de tres bocas secado en bastidor, se añadió cloruro de lantano bis(litio cloruro) ($\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$) (0,6 M, 100 ml). Se añadió al mismo bromo (ciclohexil)magnesio (1 M, 33 ml) y bajo una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 3-oxo-1-pirrolidin carboxilato de bencilo (5,00 g) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) a la solución de reacción que después se calentó gradualmente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió ácido acético al 10 % (100 ml) y se agitó durante 15 minutos. Después se separó la fase orgánica y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 0:100) y después de la destilación del disolvente, se diluyó con metanol (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). A la solución diluida, se le añadió paladio-carbono al 5 % (100 mg) y, en una atmósfera de hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se filtró con celite y el disolvente se retiró por destilación para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas como 1,40 g del cristal principal y 2,0 g del residuo.

35

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 3,40 - 3,20, 2,00 - 1,20.

45 Ejemplo 5: Ácido 2-{3-[3-((3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil)amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico



El compuesto (357 mg) producido en el Ejemplo 3 y el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 4 se añadieron a DMF (1 ml) y se agitaron en un reactor de microondas (CEM Corporation, DISCOVER) bajo irradiación de microondas a 90 °C durante 15 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 0:100) y después de la destilación del disolvente, se diluyó con metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). A la solución, se le añadió paladio-carbono 5 % (10 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se filtró con celite y el disolvente se retiró por destilación para dar el compuesto del título (199 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

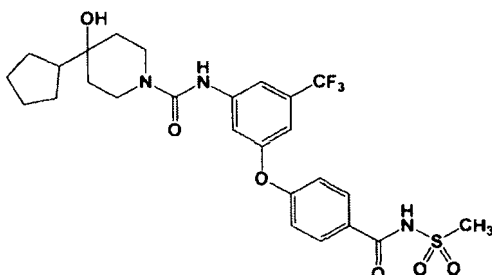
TLC: Rf 0,33 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,36 - 7,23, 7,18 - 7,15, 7,12 - 7,10, 6,95 - 6,89, 6,48, 3,65 - 3,46, 3,27, 2,00 - 1,54, 1,45 - 1,08.

15 Ejemplo 5 (1) a 5 (7)

Los siguientes compuestos de Ejemplo se obtuvieron llevando a cabo los procesos con los mismos fines que Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 5 utilizando 2-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo o, como alternativa, un derivado de fenol correspondiente, y el compuesto producido en el Ejemplo 4 o, como alternativa, un derivado de piperidina correspondiente.

Ejemplo 5 (1): 4-Ciclopentil-4-hidroxi-N-[3-{4-[(metilsulfonil)carbamoil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidin carboxamida



TLC: Rf 0,21 (diclorometano: metanol = 10:1); ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,02, 7,63 - 7,53, 7,47 - 7,36, 7,13 - 7,02, 6,96 - 6,87, 4,01 - 3,78, 3,24, 3,27 - 3,16, 1,99 - 1,75, 1,72 - 1,35.

Ejemplo 5 (2): 4-Ciclopentil-N-[3-{4-[(etilsulfonil)carbamoil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-1-piperidin carboxamida

TLC: Rf 0,26 (diclorometano: metanol = 10:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,02, 7,62 - 7,55, 7,46 - 7,39, 7,15 - 7,03, 6,95 - 6,88, 4,00 - 3,83, 3,41, 3,28 - 3,16, 1,98 - 1,78, 1,72 - 1,40, 1,36.

Ejemplo 5 (3): Ácido 1-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico

TLC: Rf 0,56 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,50, 7,37 - 7,28, 7,23, 7,00 - 6,89, 6,42, 3,66 - 3,54, 3,50, 3,31, 2,02 - 1,58, 1,32 - 1,18.

Ejemplo 5 (4): Ácido 2-(4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenoxi)-2-metilpropanoico

TLC: Rf 0,17 (diclorometano: metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,32 - 7,24, 6,96 - 6,86, 6,49, 3,66 - 3,44, 3,30, 2,01 - 1,52, 1,45 - 1,13.

Ejemplo 5 (5): Ácido 1-{4-[3-[(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico

TLC: Rf 0,11 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,63 - 7,58, 7,50 - 7,46, 7,12 - 7,00, 6,93 - 6,88, 3,73 - 3,64, 3,57, 3,39, 2,10 - 1,71, 1,64 - 1,55, 1,52 - 1,26, 1,25 - 1,18.

5 Ejemplo 5 (6): Ácido 1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico

TLC: Rf 0,69 (cloroformo: metanol = 5:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,65, 7,41, 7,29, 6,97, 6,81, 3,60 - 3,30, 2,80, 2,40, 2,00 - 1,08.

10 Ejemplo 5 (7): Ácido 1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopentanocarboxílico

TLC: Rf 0,46 (cloroformo: metanol = 5:1);

15 ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,65, 7,46, 7,28, 6,95, 6,80, 3,60 - 3,20, 2,60, 2,00 - 1,08.

20 Ejemplo 6: Ácido (+)-1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico y ácido (-)-1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico

25 El compuesto producido en el Ejemplo 5 (6) se sometió a resolución óptica con HPLC (columna usada: Daicel Corporation, CHIRALPAK AD (4,6 mm x 250 mm); disolvente de revelado: hexano: etanol: ácido trifluoroacético = 50:50:1; caudal: 1 ml/min). En las anteriores condiciones de resolución óptica, se obtuvieron las sustancias ópticamente activas del Ejemplo 5 (6) en el primer pico (tiempo de retención: aproximadamente 4,5 min) y en el segundo pico (tiempo de retención: aproximadamente 5,5 min), respectivamente. La rotación óptica del compuesto obtenido en el primer pico fue como sigue.
[α]_D = -25,8 (CHCl₃, c = 0,33).

30 Por lo tanto, se encontró que el compuesto en el primer pico era la sustancia dextrorrotatoria óptica del Ejemplo 5 (6) y el compuesto en el segundo pico era la sustancia levorrotatoria óptica del Ejemplo 5(6).

35 Ejemplo 6 (1): Ácido (+)-2-{3-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico y ácido (-)-2-{3-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico

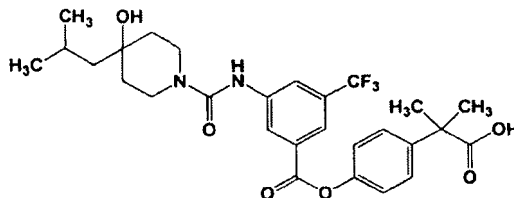
A partir del compuesto producido en el Ejemplo 5, se obtuvieron las sustancias dextrorrotatoria y levorrotatoria ópticas en las condiciones de resolución óptica como se ha descrito en el Ejemplo 6.

40 Ejemplo 7: (Referencia) Ácido 3-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)benzoico

Se obtuvo el compuesto del título (957 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas llevando a cabo el proceso con el mismo fin que el Ejemplo 5 utilizando 4-isobutil-4-piperidinoil y el compuesto obtenido llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 utilizando 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (5,3 g) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 1.

45 TLC: Rf 0,18 (diclorometano: metanol: ácido acético = 100:10:1); ESI-MS (Pos. 20 V) 389 (M+H).

Ejemplo 8: Ácido 2-(4-{{(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil}amino}-5-(trifluorometil)benzoil)oxi]fenil}-2-metilpropanoico



50 El compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 7 se disolvió en DMF (1 ml) y se añadieron al mismo 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo (125 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (EDC) (111 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBt) (78,2 mg) y diisopropiletilamina (100 μl) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se lavó con una salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación. El residuo resultante se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 0:100), el disolvente se retiró por destilación y la solución se diluyó con metanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). A la solución, se le añadió paladio-carbono al 5 % (10 mg) y, en una atmósfera de hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró con celite y el disolvente se retiró por destilación para dar

el compuesto del título (27,5 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,20 - 6,80, 3,90, 3,14, 1,80, 1,70 - 1,50, 1,62, 1,43, 0,99.

5 Ejemplo 9: Ácido 1-{4-[3-cloro-5-({[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil)amino]fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas se obtuvo llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 5 utilizando 1,3-dinitro-5-clorobenceno, un derivado de fenol correspondiente en lugar de 2-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo y un derivado de piperidina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 4.

TLC: Rf 0,14 (cloroformo: metanol = 9:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,55, 7,25, 7,10 - 6,80, 6,55, 4,05, 3,29, 2,99, 1,75, 1,54, 1,20.

15 Ejemplo 10: Ácido 2-[4-(3-fluoro-5-({[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino)fenoxi]fenil)-2-metilpropanoico

El compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas se obtuvo llevando a cabo los procesos con los mismos fines que el Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 5 utilizando 1,3-dinitro-5-fluorobenceno, 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de bencilo y un derivado de piperidina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 4.

TLC: Rf 0,49 (cloroformo: metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,30, 7,00, 6,65, 6,58, 6,30, 3,74, 3,25, 1,80 - 1,50, 1,41, 0,98.

[Ejemplos experimentales]

25 Se verificaron los efectos de los presentes compuestos basándose en los métodos experimentales que se muestran a continuación en el presente documento como los ejemplos biológicos experimentales y los ejemplos físicos experimentales.

30 Ejemplo biológico experimental 1: Evaluación de la actividad antagonista de S1P₂ (EDG-5) supervisando el cambio en la concentración intracelular de iones calcio

Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban en exceso el gen de (EDG-5) S1P₂ humano en un medio F12 de Ham que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10 %, un agente antibiótico/antifúngico y G418.

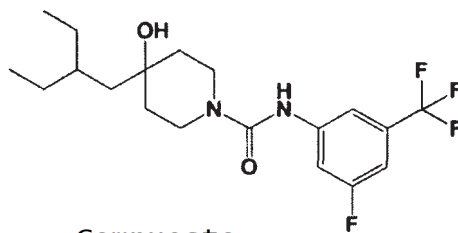
35 Se cultivaron células CHO que expresaban en exceso el gen de (EDG-5) S1P₂ de rata en un medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, penicilina/estreptomina y blasticidina S. Las células cultivadas se incubaron en una solución Fura2-AM (5 μM) [un medio F12 de Ham que contenía FBS (10 %), tampón HEPES (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2,5 mM)] a 37 °C durante 60 minutos. Las células se lavaron dos veces con una solución salina equilibrada de Hank que contenía tampón HEPES (20 mM, pH 7,2 a 7,5) y probenecid (2,5 mM) y se sumergieron en la misma solución. Se montó una placa sobre un sistema de cribado de fármacos basado en fluorescencia y se midió la concentración intracelular del ion calcio durante 30 segundos sin estimulación. Se añadió una sustancia de prueba (la concentración final de S1P₂ humano: de 0,25 nM a 25 μM y la concentración final de S1P₂ de rata: de 0,25 nM a 2,5 μM) o se añadió una solución de dimetil sulfóxido (DMSO) y después de 3 minutos se añadió S1P (concentración final: 30 o 300 nM) y el aumento en la concentración intracelular del ion calcio antes y después de la adición de S1P con un intervalo de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 540 nm).

Se calculó la actividad antagonista de S1P₂ (EDG-5) como una supresión (%) a partir de la siguiente fórmula, en la que A es un valor control que tenía un valor máximo tras la adición de S1P (concentración final: 30 o 300 nM) en los pocillos a los que se había añadido DMSO sin una sustancia de prueba y B está en una cantidad creciente tras la adición de S1P en las células tratadas con la sustancia de prueba:

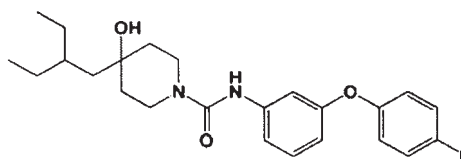
$$\text{Supresión (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

55 Se calculó el valor de CI₅₀ como la concentración del presente compuesto que muestra una supresión del 50 %.

Los compuestos comparativos utilizados fueron los compuestos divulgados en el Ejemplo 1(64) (denominado a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo A) y Ejemplo 1(85) (denominado a partir de ahora en el presente documento como compuesto comparativo B) en el Documento de Patente 3 (documento WO 2004/002531). Se muestran a continuación de forma respectiva las fórmulas estructurales de los compuestos comparativos.



Compuesto comparativo A



Compuesto comparativo B

En la siguiente Tabla 1 se muestran las actividades antagonistas de S1P₂ (EDG-5) de ser humano y rata de los presentes compuestos y los compuestos comparativos.

5

Tabla 1

Compuesto	Cl ₅₀ (nM) de la actividad antagonista de S1P ₂	
	Ser humano	Rata
Compuesto comparativo A	1600	72
Compuesto comparativo B	1200	27
Ejemplo 5 (7)	8,4	5,1
Ejemplo 5 (1)	4,6	9,4
Ejemplo 8	7,3	3,0

Como resultado, se encontró que los presentes compuestos tenían una actividad antagonista de S1P₂ humano significativamente mejorada en comparación con los compuestos comparativos. Además, los presentes compuestos tenían también una diferencia mejorada en la actividad antagonista de S1P₂ entre especies, es decir, entre ser humano y rata, y de esta manera pueden permitir la extrapolación de la eficacia obtenida en modelos patológicos de rata para ser humano.

10

Ejemplo físico experimental 2: Medición de la solubilidad

15

Se preparó una solución para obtener una curva de calibrado diluyendo una sustancia de prueba (10 mmol/l, solución de DMSO) en acetonitrilo y añadiendo acetonitrilo que contenía una sustancia patrón interno (warfarina) para ajustar a 0,1, 0,4 y 2 μmol/l. Se preparó una solución de muestra añadiendo a 495 μl (pH 6,8) de la segunda solución definida en la Farmacopea japonesa (se obtuvo una solución utilizada añadiendo agua a 250 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio y 118 ml de una solución de 0,2 mol/l de reactivo de hidróxido de sodio para ajustar a 1000 ml) 5 μl de una sustancia de prueba (10 mmol/l, solución de DMSO), agitando a temperatura ambiente durante 5 horas, transfiriendo la solución obtenida a una placa con un filtro para filtración en vacío, diluyendo 20 μl del filtrado con acetonitrilo y añadiendo acetonitrilo que contenía el patrón interno. La solución para obtener una curva de calibración y la solución de muestra (5 μl de cada una) se inyectó a LC-MS/MS (Discovery Max de Thermo Scientific) para su cuantificación (intervalo de cuantificación: 0,1 a 2 μmol/l). Se calculó la solubilidad multiplicando el valor cuantificado por 50. Cuando el valor cuantificado estaba fuera del intervalo de cuantificación, se expresó la solubilidad como < 5 μmol/l o 100 μmol/l.

20

25

Se muestra la solubilidad de los presentes compuestos y los compuestos comparativos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Solubilidad (µmol/l)
Compuesto comparativo A	< 5
Compuesto comparativo B	< 5
Ejemplo 5 (7)	74
Ejemplo 5 (1)	72
Ejemplo 8	90

5 Como resultado, se encontró que los presentes compuestos tienen una mayor solubilidad en comparación con los compuestos comparativos.

[Ejemplos de formulación]

10 Ejemplo de formulación 1

Se mezclaron los siguientes componentes y después se comprimieron para fabricar comprimidos de acuerdo con el método convencional para obtener 10.000 comprimidos que contenían, respectivamente, 10 mg del principio activo por comprimido.

15 Ácido 1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino)-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopentanocarboxílico
100 g

- 20
- Carboximetilcelulosa cálcica 20 g
 - Estearato de magnesio 10 g
 - Celulosa microcristalina 870 g

25 Ejemplo de formulación 2

Se mezclaron los siguientes componentes de acuerdo con el método convencional, después se filtraron a través de un filtro de eliminación de polvo, se dividieron a 5 ml por ampolla, se esterizaron por calentamiento en un autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían, respectivamente, 20 mg del principio activo por ampolla.

30 Ácido 1-{4-[3-{{(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil}amino)-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopentanocarboxílico
200 g

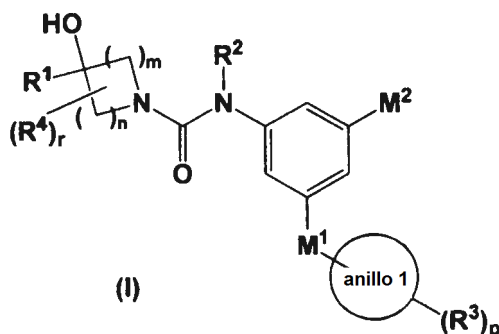
- 35
- Manitol 20 g
 - Agua destilada 50 l

40 **Aplicabilidad industrial**

El presente compuesto tiene una elevada actividad antagonista de S1P₂ humano y por tanto es útil para la terapia de enfermedades mediadas por S1P₂ tales como enfermedades resultantes de la constricción y la fibrosis vascular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5

en la que R¹ representa (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R²¹, (2) un grupo alqueno C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R²¹, (3) un grupo alquino C2-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R²¹ o (4) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno;

10

R²¹ representa (1) un átomo de halógeno, (2) OR²² (en el grupo, R²² representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4), (3) -NR²³R²⁴ (en el grupo, R²³ y R²⁴ representan, respectivamente e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4) o (4) un grupo oxo;

15

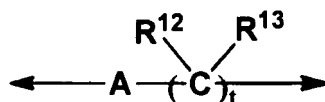
R² representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

R³ representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo hidroxilo, (6) -L-CONR⁶R⁷, (7) -L-SO₂R⁸ o (8) -L-COOR⁹;

R⁴ representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4;

L representa (1) un enlace, (2) un grupo representado por la fórmula:

20



en la que A representa (1) un enlace o (2) un átomo de oxígeno; R¹² y R¹³ representan, respectivamente e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo hidroxilo o (4) NH₂ o (5) R¹² y R¹³ junto con el átomo de carbono al que están fijados, pueden formar un carbociclo C3-7; y la flecha en el lado derecho se une a -CONR⁶R⁷, -SO₂R⁸ o -COOR⁹,

25

(3) un grupo alqueno C2-4, (4) un grupo alqueno -O-C2-4, (5) un átomo de oxígeno o (6) un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con un grupo alquilo C1-4;

R⁶ y R⁷ representan, respectivamente e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo hidroxilo, (5) -CONR¹⁵R¹⁶, (6) -SO₂NR¹⁵R¹⁶, (7) -COR¹⁷ o (8) -SO₂R¹⁷, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno y que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo;

30

R⁸ representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un grupo haloalquilo C1-4 o (3) NR¹⁰R¹¹;

R⁹ representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-8;

35

R¹⁰ y R¹¹ representan, respectivamente e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) -CONR¹⁵R¹⁶

(4) -SO₂NR¹⁵R¹⁶, (5) -COR¹⁷ o (6) -SO₂R¹⁷;

el anillo 1 representa un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ representan, respectivamente e independientemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

40

R¹⁷ representa (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un grupo cíclico de 5 a 7 miembros;

M¹ representa (1) un enlace, (2) -C(O)-, (3) -O-, (4) -S-, (5) -C(O)O-, (6) -CH₂O- o (7) -C(O)NH-;

M² representa un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C1-4;

n representa un número entero de 1 a 2;

45

m representa un número entero de 1 a 2;

p representa un número entero de 0 a 5;

r representa un número entero de 0 a 4;

t representa un número entero de 1 a 4;

cuando p es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R³ pueden ser iguales o diferentes;

50

cuando r es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R⁴ pueden ser iguales o diferentes; y

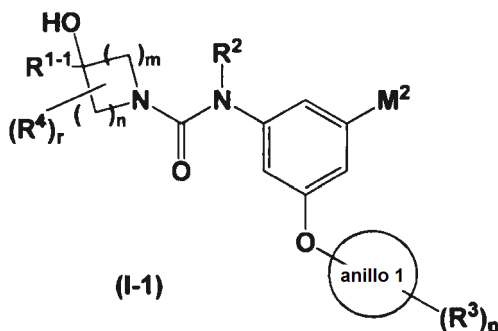
cuando t es 2 o mayor, una pluralidad de grupos R¹² y R¹³ pueden ser, respectivamente, iguales o diferentes;

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{1-1} es (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , o (2) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que M^1 es (1) -O- o (2) -C(O)O-, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general (I-1):



en la que R^{1-1} representa (1) un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , o (2) un carbociclo C3-7 que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C1-4, un grupo haloalquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4 y un átomo de halógeno, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que el anillo 1 es (1) un anillo de benceno, (2) de ciclohexano o (3) de piridina, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 2-{3-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-[3-{4-[(metilsulfonyl)carbamoil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidin carboxamida, ácido 1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopropanocarboxílico, ácido 2-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenoxi}-2-metilpropanoico, ácido 1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico, ácido 1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico, ácido 1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopentanocarboxílico, ácido 2-(4-{3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)benzoil]oxi}fenil)-2-metilpropanoico, ácido 1-{4-[3-cloro-5-[[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]amino]fenoxi]fenoxi}ciclopropanocarboxílico, ácido 2-[4-(3-fluoro-5-[[4-(4-hidroxi-4-isobutil-1-piperidinil)carbonil]amino]fenoxi]fenil)-2-metilpropanoico, ácido (+)-1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico, ácido (-)-1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclobutanocarboxílico, ácido (+)-2-{3-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, o ácido (-)-2-{3-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-metilpropanoico, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-[3-{4-[(metilsulfonyl)carbamoil]fenoxi}-5-(trifluorometil)fenil]-1-piperidin carboxamida o ácido 1-{4-[3-[[3-(3-ciclohexil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}ciclopentanocarboxílico, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I), la sal del mismo, el solvato del mismo o el N-óxido del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de una enfermedad mediada por S1P₂, seleccionada entre una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, una complicación diabética, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo hepático, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer.
- 10 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad resultante de constricción vascular es enfermedad vasoespástica cerebral, enfermedad vasoespástica cardiaca, enfermedad vasoespástica coronaria, hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina, arritmias, hipertensión portal, varices, ascitis, esplenomegalia, encefalopatía hepática o lesión de isquemia por reperfusión.
- 15 12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica se administra una vez al día.
- 20 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde la composición farmacéutica es para su uso en la profilaxis de hemorragia primaria o secundaria de variz esofágica asociada a hipertensión portal.
- 25 14. El compuesto representado por la fórmula general (I), la sal del mismo, el solvato del mismo o el N-óxido del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de una enfermedad mediada por S1P₂, seleccionada entre una enfermedad resultante de constricción vascular, fibrosis, enfermedad respiratoria, arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, nefritis, diabetes, una complicación diabética, dislipidemia, hepatitis, cirrosis hepática, fallo hepático, neuropatía, artritis reumatoide, herida, dolor, urticaria, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer.