

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 221**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2004** **E 14190717 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 2883865**

54 Título: **Compuesto capaz de unirse al receptor de S1P y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.04.2020**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 754 221 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

Compuesto capaz de unirse al receptor de S1P y uso farmacéutico del mismo

5 **Campo técnico**

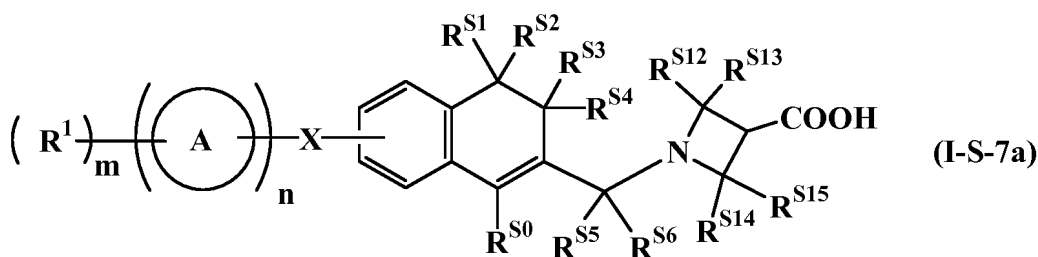
La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una capacidad de unirse al receptor de la esfingosina-1-fosfato (denominada a partir de ahora en el presente documento S1P en casos) que es útil como un medicamento que el mismo como un ingrediente activo.

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

- (1) un compuesto que tiene una capacidad de unirse a un receptor de S1P (en concreto, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG-6);  
 (2) un medicamento que contiene el compuesto como un principio activo;  
 (3) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-S-7a):

15



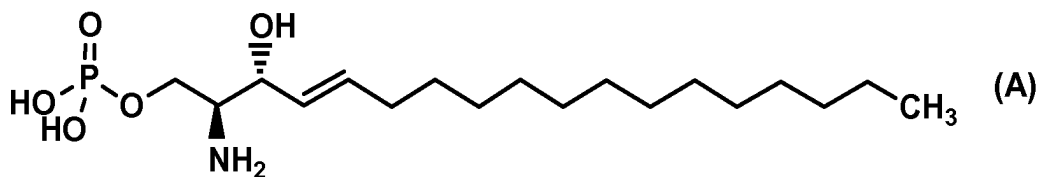
20 en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que se describen a continuación;  
 una sal del mismo, o un solvato del mismo; y

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

25 **Antecedentes de la técnica**

Esfingosina-1-fosfato (S1P) que tiene la fórmula estructural representada por la fórmula (A) es un lípido que se produce por la renovación metabólica intracelular de los esfingolípidos o la acción extracelular de la esfingosina quinasa secretora. Se señala que S1P actúa como un mensajero intercelular e intracelular (Biochem. Pharm., 58, 201 (1999)).

30



Se conocen como receptores de S1P, EDG-1 que es un receptor acoplado a la proteína G y sus moléculas análogas, EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8 (denominada también S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub>, respectivamente), se denominan la familia de receptores de EDG junto con EDG-2, EDG-4 y EDG-7 que son receptores del ácido lisofosfatídico (LPA). Los receptores de S1P se unen a S1P proporcionan señales a células mediante la proteína G acoplada con los receptores. Gs, Gi, Gq y G<sub>12/13</sub> son conocidas como proteínas G a las cuales se puede acoplar el receptor S1P, y se considera que el receptor se refiere a respuestas tales como un aumento de la proliferación celular, la supresión de la proliferación celular, la inducción de la quimiotaxia celular y la inhibición de la quimiotaxia celular.

Como acción biológica de S1P, la inhibición de la migración de las células del músculo liso o las células cancerosas, la agregación de plaquetas, la inducción de la quimiotaxia celular, la inhibición de la quimiotaxia celular y similares son experimentos *in vitro* conocidos, y como resultados de los experimentos *in vivo*, se sabe que S1P muestra efectos de controlar la presión arterial, promover la angiogénesis, reducir el flujo de sangre renal, inhibir la fibrosis pulmonar, promover la búsqueda de linfocitos en los órganos linfáticos y similares. se considera que estos efectos fisiológicos diversos están mediados por los receptores de S1P que existen en la membrana celular. Sin embargo, apenas se ha aclarado excluir algunos casos cuyos subtipos de S1P median estos efectos en la prácticas.

50

Recientemente, a partir del estudio de ratones inactivados génicamente para EDG-1, se indicó sólidamente que S1P indujo la angiogénesis mediante EDG-1 (Yujing Liu, et al., J. Clin. Invest., 106, 951 (2000)). Por tanto, se sugirió que

el agonista de EDG-1 se usa como un agente de tratamiento para la enfermedad producida por anangioplasia. Por ejemplo, se usa como un agente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad arterial periférica tal como arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger o neuropatía diabética; venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, fístula anal; aneurisma diseccionante de la aorta, septicemia, enfermedad inflamatoria tal como angiitis, nefritis o neumonía, diversas enfermedades edematosas producidas por isquemia de diversos órganos o aumento de la permeabilidad de la sangre, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto cerebral, angina, DIC (coagulación intravascular diseminada), pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia multiorgánica. Además, se usa como un agente de acentuación para la cicatrización de heridas en la córnea, piel, órganos digestivos o similares, por ejemplo, un agente para la prevención y/o el tratamiento de las úlceras, quemaduras, colitis ulcerosa crónica o enfermedad de Crohn. Además, se usa como un activador prequirúrgico, postquirúrgico y/o de diagnóstico de los vasos quirúrgicos que acompañan el trasplante de diversos órganos, por ejemplo, como un activador de la adhesión de órganos trasplantados tales como trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado.

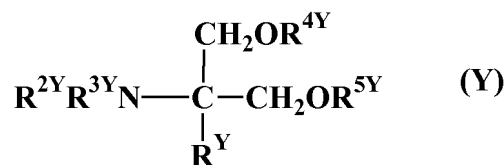
15 Diferente de otros receptores de EDG, por otro lado, EDG-6 se localiza y se expresa fuertemente en células de los sistemas linfático y hematopoyético que incluyen el bazo, leucocitos, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, pulmón y similares, lo que sugiere la posibilidad de una estrecha relación de S1P en el curso de la inflamación o en el sistema inmunitario (Biochem. Biophys. Res. Commun., 268, 583 (2000)).

20 Por otro lado, se sabe que el polipéptido EDG-6 o su homólogo están relacionados con la inmunomodulación, la antiinflamación y similares, lo que da lugar a la usabilidad potencial de estas sustancias en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con la infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

25 Por consiguiente, parece que los fármacos que actúan contra EDG-6 son útiles como sustancias preventivas y/o remedios para el rechazo al trasplante, el rechazo de un órgano trasplantado, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con la infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

30 Se sabe que clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]-1,3-propanodiol (n.º de registro CAS 162359-56-0, denominado a partir de ahora en presente documento "FTY720") que tiene una estructura análoga esfingosina tiene un efecto inmunosupresor. Sin embargo, la molécula diana de la misma ha permanecido desconocida durante mucho tiempo. Recientemente, se clarificó que FTY720 está fosforilado *in vivo* y el FTY-720 fosforilado se une a un receptor de S1P (véase Science, 296, 346 (2002); y J. Biol. Chem., 277, 21453 (2002)). Con respecto a los resultados de los estudios detallados, se descubre que FTY720 se une a múltiples subtipos de los receptores de S1P, es decir, EDG-1, EDG-3, EDG-6 y EDG-8.

40 FTY720 es uno de los compuestos de 2-amino-1,3-propanodiol representados por la fórmula (Y):



45 en la que R<sup>Y</sup> representa una cadena de carbono lineal o ramificado que puede tener un(os) sustituyente(s), arilo que puede tener un(os) sustituyente(s), cicloalquilo que puede tener uno(os) sustituyente(s), etc.; y R<sup>2Y</sup>, R<sup>3Y</sup>, R<sup>4Y</sup> y R<sup>5Y</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo, aralquilo, acilo o alcoxicarbonilo (solo se extraen las partes necesarias de las definiciones de los símbolos). Se divulga que estos compuestos son útiles como inmunosupresores (véase el documento WO 94/008943).

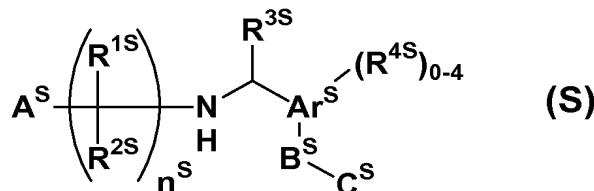
50 Con respecto a los resultados de un ensayo clínico reciente sobre FTY720 en el transporte de riñón humano, se notifica que FTY720 tiene el efecto de disminuir significativamente la tasa de incidencia del rechazo agudo. Se descubre que FTY720 ejerce el efecto principal de reducir el recuento de linfocitos en la sangre periférica sin suprimir la proliferación o la activación, la función de memoria y la capacidad de reconocer una materia extraña en la infección vírica de los linfocitos. Por lo tanto, se indica que FTY720 es útil en el tratamiento de enfermedades tales como rechazo en el trasplante.

60 Sin embargo, se notifica también que FTY720 tiene el efecto secundario de producir bradicardia tras la administración (J. Am. Soc. Nephrol., 13, 1073 (2002)). Por tanto, se debe prestar suficiente atención al usarlo. Por consiguiente, se ha requerido un fármaco muy seguro que muestre un alto efecto terapéutico y tenga además pocos

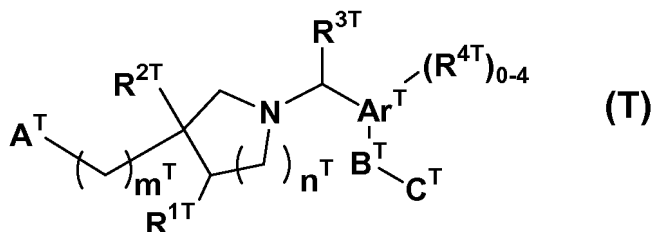
efectos secundarios.

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

Por otro lado, se divulga que un compuesto representado por la fórmula (S):

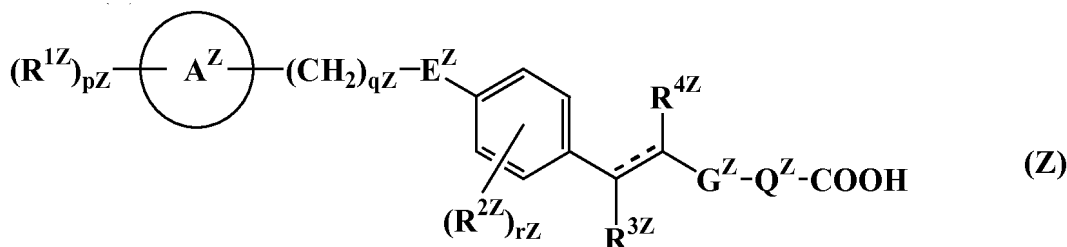


en la que Ar<sup>S</sup> representa fenilo o naftilo; A<sup>S</sup> representa carboxi, etc.; n<sup>S</sup> representa 2, 3 o 4; R<sup>1S</sup> y R<sup>2S</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C1-6 que puede estar sustituido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



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

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



en la que R<sup>1Z</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; el anillo A<sup>Z</sup> representa un grupo carbocíclico monocíclico C5-7 o un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre; E<sup>Z</sup> representa -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- o -NR<sup>6Z</sup>-, en el que R<sup>6Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R<sup>2Z</sup> representa alquilo C1-8, alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, nitro o trifluorometilo; R<sup>3Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8; R<sup>4Z</sup> representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8, o R<sup>2Z</sup> y R<sup>4Z</sup> pueden tomarse juntos para formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-; G<sup>Z</sup> representa -CONR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>-, -NR<sup>7Z</sup>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>7Z</sup>- o -NR<sup>7Z</sup>CH<sub>2</sub>-, en el que R<sup>7Z</sup> representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8 o similares; Q<sup>Z</sup> representa alquilenos C1-4 o similares;

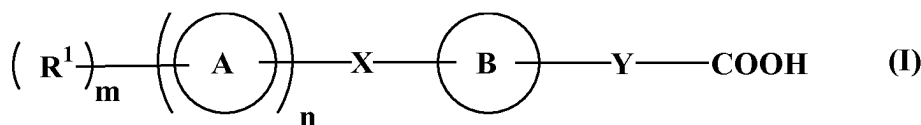
$p^z$  representa 0 o un número entero de 1 a 5;  $q^z$  representa un número entero de 4 a 6;  $r^z$  representa 0 o un número entero de 1 a 4;  $\text{---}$  representa un enlace sencillo o un doble enlace, un profármaco del mismo o una sal no tóxica del mismo (documento WO02/092068).

## 5 Divulgación de la presente invención

Los inmunosupresores son útiles en la prevención y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, las enfermedades alérgicas y/o el rechazo en el trasplante. Sin embargo, se sabe que muchos de los inmunosupresores usados actualmente tienen efectos secundarios graves con una frecuencia considerablemente alta. Además, adolecen de reducción en los efectos de los mismos en un corto periodo de tiempo. Se teme que FTY720 como se ha descrito anteriormente se vea también afectado por una enzima metabólica. Por otro lado, se notifica que FTY720 realmente muestra efectos secundarios que incluyen bradicardia en los ensayos clínicos. Por tanto, se ha necesitado desarrollar con urgencia un fármaco que presente un efecto farmacológico prolongado, que tenga pocos efectos secundarios, que muestre una alta seguridad y que no se vea nunca afectado por enzimas metabólicas.

Como resultado de los profundos estudios sobre los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P) que son útiles como medicinas, los presentes inventores encontraron de forma inesperada que los compuestos de la presente invención tienen una fuerte capacidad de unirse a EDG-6. Encontraron también que algunos compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad agonista frente a EDG-1. Han encontrado además que los compuestos de esta invención tienen una capacidad de unirse a EDG-6, en particular, los compuestos de la presente invención que tienen la actividad agonista frente a EDG-1 tienen efectos adicionales de reducir los linfocitos en la sangre periférica y la acción inmunosupresora. Además, han encontrado de forma sorprendente que las actividades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden mantenerse de forma prolongada, completando de esta forma la presente invención.

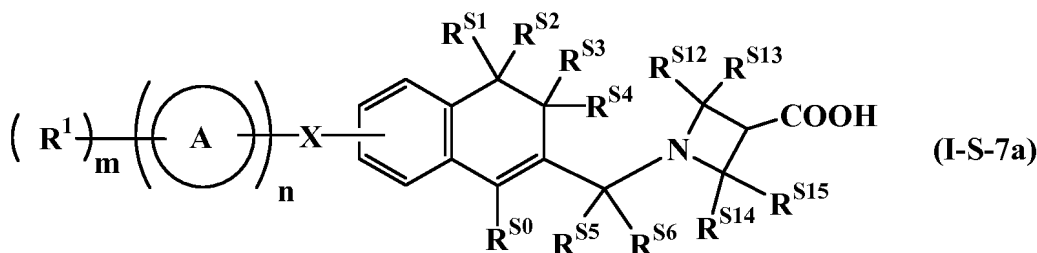
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-S-7a) como se describe a continuación que es un compuesto de general fórmula (I):



en el que el anillo A representa un grupo cíclico;  
 el anillo B representa un grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s);  
 X representa un enlace o un separador que tiene 1 a 8 átomos en su cadena principal en el que un átomo en el separador puede tomarse junto con un sustituyente en el anillo B para formar un grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s);  
 Y representa un enlace o un separador que tiene 1 a 10 átomos en su cadena principal en el que un átomo en el separador puede tomarse junto con un sustituyente el anillo B para formar un grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s);  
 n representa 0 o 1, en el que cuando n es 0, m es 1 y  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando n es 1, m es 0 o un número entero de 1 a 7 y  $R^1$  representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, los diversos  $R^1$  son iguales o diferentes, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

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

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



en el que el anillo A representa un grupo carbocíclico C3-15;  
 X representa un enlace o un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-8 alquileno que puede estar sustituido, alquilenilo C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, cicloalquileno C3-6 que puede estar sustituido y fenileno que puede estar sustituido;

n representa 0 o 1, en el que cuando n es 0, m es 1 y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando n es 1, m es 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1</sup> representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, los diversos R' son iguales o diferentes;

el sustituyente representado por R<sup>1</sup> es flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o metoxi;

5 el sustituyente en el "que puede estar sustituido" se selecciona entre alquilo C1-20, alqueno C2-20, alquino C2-20, alquilideno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20, alquinoxilo C2-20, alquinoxilo C2-20, hidroxilo que puede estar protegido por un grupo cíclico, acililo C1-20, tioxo, mercapto, alquiltio C1-20, alquiltio C2-20, alquiltio C2-20, mercapto sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfinilo C1-20, alquilsulfinilo C2-20, alquilsulfinilo C2-20, sulfinilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alquilsulfonilo C2-20, alquilsulfonilo C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfinilo, sulfo, sulfamilo, carboxi, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino, y un átomo de halógeno;

15 R<sup>S0</sup>, R<sup>S1</sup>, R<sup>S2</sup>, R<sup>S3</sup>, R<sup>S4</sup>, R<sup>S5</sup> y R<sup>S6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, R<sup>S12</sup>, R<sup>S13</sup>, R<sup>S14</sup> y R<sup>S15</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

20 2. El compuesto de acuerdo con el punto 1 anterior, que es el ácido 1-[[6-(4-butilfenoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (1-5-7a) en el punto 1 anterior, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

25 4. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 3 anterior, para su uso como un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6, en el que la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 es el rechazo en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmunitaria, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

30 5. La composición farmacéutica de acuerdo con el punto 3 anterior, para su uso como un agente inmunosupresor o para su uso como un agente que produce linfopenia.

35 6. Un medicamento que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) de acuerdo con el punto 1 anterior, una sal del mismo, o un solvato del mismo junto con uno o al menos dos seleccionados entre el grupo que consiste en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de los linfocitos T, un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la señalización de la proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo usado en inmunosupresión, un agente para tratar el rechazo, un antibiótico, un agente antivírico y un agente antifúngico.

40 7. Uso del compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) de acuerdo con el punto 1 anterior, una sal del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 como se describe en el punto 4 anterior, o la fabricación de un agente inmunosupresor y/o un agente que produce linfopenia.

45 En la presente memoria descriptiva, S1P significa esfingosina-1-fosfato ((2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadec-4-enil-1-fosfato). EDG significa gen de diferenciación endotelial que es una expresión genérica que incluye desde EDG-1 a EDG-8. Entre estos EDG, EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6 y EDG-8 (denominados por separado S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>4</sub> y S1P<sub>5</sub>, respectivamente) son considerados como receptores de S1P.

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

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

55 En la presente memoria descriptiva, la enfermedad relacionada con EDG-6 incluye, por ejemplo, rechazo en el trasplante, el rechazo de un órgano trasplantado, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con la infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

60 En la presente memoria descriptiva, la enfermedad relacionada con EDG-1 incluye, por ejemplo, insuficiencia cardíaca aguda, angina, apoplejía, lesión traumática, enfermedades genéticas, enfermedad de las arterias periféricas tal como arteriosclerosis obliterante, tromboangiitis obliterante, enfermedad de Buerger, o neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto de miocardio, enfermedades edematosas, venas varicosas tales como hemorroides, fisura anal, fístula anal, aneurisma diseccionante de la aorta, DIC, pleuritis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia multiorgánica, úlceras, quemaduras, colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn, osteoporosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, hepatitis crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, glomeruloesclerosis y similares. EDG-1 participa también en la activación prequirúrgica,

postquirúrgica y/o de pronóstico los vasos sanguíneos que acompañan al trasplante de diversos órganos, por ejemplo, una activación de la adhesión de los órganos trasplantados tal como trasplante de corazón, trasplante renal, trasplante dérmico o trasplante de hígado.

5 En la presente memoria descriptiva, el rechazo en el trasplante significa un rechazo agudo que se produce en los 3 meses después del trasplante de un injerto, el rechazo crónico y la enfermedad del trasplante frente al hospedador se producen posteriormente.

10 En la presente memoria descriptiva, el injerto significa un órgano trasplantado (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, intestino delgado, *etc.*), un tejido trasplantado (por ejemplo, un injerto dérmico (por ejemplo, un injerto de piel de espesor completo, un injerto epidérmico, un injerto dérmico, un injerto de Davis, *etc.*), córnea, hueso, un tejido fetal, *etc.*) o células trasplantadas (por ejemplo, células de la médula ósea, hemocitoblastos, citoblastos de sangre periférica, citoblastos de sangre del cordón umbilical, células de los islotes pancreáticos, células de Langerhans que son parte de los mismos, hepatocitos, células neuronales, células epiteliales intestinales, *etc.*).  
15 Como órganos preferibles, riñón, hígado, pueden citarse corazón y pulmón. Como tejidos preferibles, pueden citarse un injerto dérmico y un injerto de córnea. Como células preferibles, pueden citarse células de la médula ósea y células de los islotes pancreáticos.

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

25 En la presente memoria descriptiva, la enfermedad autoinmunitaria incluye, por ejemplo, enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome nefrótico, nefritis por lupus, síndrome de Sjogren, esclerodermia, miositis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad mixta del tejido conectivo, mixedema primario, enfermedad de Addison, anemia hipolástica, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombopenia autoinmunitaria, diabetes autoinmunitaria (diabetes de tipo I), uveítis, enfermedad por antirreceptores, miastenia grave, tirotoxicosis, tiroiditis, enfermedad de Hashimoto y similares.

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

35 En la presente memoria descriptiva, el inmunosupresor significa un fármaco que se va a usar para prevenir y/o tratar el rechazo en el trasplante, enfermedades autoinmunitarias, diversos tumores malignos, cáncer, enfermedades alérgicas, *etc.* Como tal fármaco, puede utilizarse un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de los linfocitos T (un supresor de la función de los linfocitos), un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la señalización de la proliferación, un esteroide, un anticuerpo usado en inmunosupresión, otros remedios para el rechazo y similares.

40 En la presente memoria descriptiva, el agente que produce linfopenia significa un fármaco que tiene los efectos de reducir los linfocitos en la sangre periférica, reducir los linfocitos en circulación, reducir la cantidad de linfocitos permeados, promover la búsqueda de linfocitos en el tejido linfático secundario, suprimir la recirculación de linfocitos desde los ganglios linfáticos en la sangre, inhibir una enzima en la ruta de la síntesis de ácidos nucleicos de los linfocitos (el sistema metabólico de la pirimidina y el sistema metabólico de la purina) y similares.  
45

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

50 En la presente memoria descriptiva, el efecto de promover la búsqueda de linfocitos en el tejido linfático secundario significa la promoción de la migración de los linfocitos en un tejido linfático en el tejido linfático secundario, la potenciación de la separación de los linfocitos en el tejido linfático secundario, la prolongación del sustento de los linfocitos en un tejido en el tejido linfático secundario y similares. Debido a estos efectos, los linfocitos se pueden reducir en un sitio que padece de inflamación o rechazo, *etc.*

55 En la presente memoria descriptiva, el efecto de proteger linfocitos en la sangre periférica durante la terapia contra el cáncer significa un efecto de buscar preliminarmente linfocitos en la sangre periférica en el tejido linfático secundario antes de una terapia contra el cáncer (en particular, quimioterapia, radioterapia, *etc.*) para proteger por tanto los linfocitos. Este efecto incluye la protección de los linfocitos en la etapa previa al trasplante de administrar una gran cantidad de un agente anticanceroso. Se sabe que el tratamiento del cáncer mediante una quimioterapia, *etc.* con el uso de un agente anticanceroso está acompañado por efectos secundarios graves como la hipofunción de las células hematopoyéticas, haciendo por tanto que un paciente sea infeccioso. Dichos efectos secundarios pueden disminuirse mediante la función anteriormente descrita.  
60

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

65 En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico es, por ejemplo, un grupo carbocíclico C3-15. El grupo

carbocíclico C3-15 incluye arilo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico C3-15, un grupo carbocíclico parcial o completamente saturado, un grupo carbocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro y un grupo carbocíclico bicíclico en forma de puente. Los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridodecano, ciclotetradecano, 5  
ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, 10  
espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, anillos de adamantano y noradamantano, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico C5-12 es, por ejemplo, arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico C5-12 que está parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen 15  
ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridodecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, 6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno, 5H-benzo[7]anuleno, anillos de heptaleno, y perhidroheptaleno, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo carbocíclico monocíclico C5-7 es, por ejemplo, un arilo carbocíclico monocíclico C5-7 que puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen 20  
ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, y anillos de benceno, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. El grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un 25  
átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre incluye, por ejemplo, un arilo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 15 miembros, un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro y un grupo heterocíclico bicíclico en forma de puente, que contiene cada uno 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un 30  
átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiазina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, 35  
indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, dítianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, 40  
dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, 45  
tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, 50  
dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroisotalazina, tetrahidroisotalazina, perhidroisotalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoaxatiano, dihidrobenzoaxatina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, 65



cromeno, cromano, benzoditilano, y anillos de benzoditiano, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el arilo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o completamente saturado, por ejemplo, un arilo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros, un grupo heterocíclico bicíclico que tiene un enlace espiro o un grupo heterocíclico bicíclico en forma de puente, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, dihidrobenzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiazepina, benzotiazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiazol, benzotiazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzooxatiano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzozimidazol, perhidrobenzozimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditilano, y anillos de benzoditiano, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre es, por ejemplo, un arilo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o átomo de azufre, que puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiaina (tiopirano), tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiaína (dihidrotiopirano), tetrahidrotiaína (tetrahidrotiopirano), dihidrooxazol, tetrahidrooxazol, dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol, dihidrotiazol, tetrahidrotiazol, dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, dihidrotodiazol, tetrahidrotodiazol, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrooxazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, y anillos de tiomorfolina, y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o átomo de azufre, formado por sustituyentes y un átomo de nitrógeno unido al anterior es, por ejemplo, un arilo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o átomo de azufre, que puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, pirazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol, dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol, dihidrotiazol, tetrahidrotiazol, dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, dihidrotodiazol, tetrahidrotodiazol, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrooxazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, y anillos de tiomorfolina, y similares.

tetrahidrotiodiazol, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrotiadiazina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, y anillos de tiomorfolina, y similares.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el grupo cíclico en el grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s), el grupo cíclico que puede estar sustituido y "sustituido con un grupo cíclico" tiene el mismo significado que el grupo cíclico descrito anteriormente.

10 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en el "que puede haber un(os) sustituyente(s)" no está particularmente limitado, siempre que este sea un sustituyente. Los ejemplos incluyen alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alquenilo C2-20 que puede estar sustituido, alquinilo C2-20 que puede estar sustituido, alquilideno C1-20 que puede estar sustituido, un grupo cíclico que puede estar sustituido, oxo, hidroxilo, alquiloxi C1-20 que puede estar sustituido, alqueniloxi C2-20 que puede estar sustituido, alquiniloxi C2-20 que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar protegido por un grupo cíclico que puede estar sustituido, aciloxi C1-20 que puede estar sustituido, tioxo, mercapto, alquilio C1-20 que puede estar sustituido, alquenilio C2-20 que puede estar sustituido, alquinilio C2-20 que puede estar sustituido, mercapto sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfino C1-20 que puede estar sustituido, alquenilsulfino C2-20 que puede estar sustituido, alquinilsulfino C2-20 que puede estar sustituido, sulfino sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, alquilsulfonilo C1-20 que puede estar sustituido, alquenilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, alquinilsulfonilo C2-20 que puede estar sustituido, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico que puede estar sustituido, sulfino que puede estar sustituido, sulfo que puede estar sustituido, sulfamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con un alquilo con C1-8, hidroxilo o amino)), carbonilo que puede estar sustituido, carboxi que puede estar sustituido, acilo C1-20 que puede estar sustituido, carbamoilo que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con un alquilo con C1-8, hidroxilo o amino)), ciano, amidino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con un alquilo con C1-8, hidroxilo o amino)), nitro, nitroso, imino que puede estar sustituido, amino que puede estar sustituido (cuando los sustituyentes son dos, pueden tomarse junto con un átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre (este grupo heterocíclico puede estar sustituido con un alquilo con C1-8, hidroxilo o amino)), un átomo de halógeno y similares.

40 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente representado por R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> tienen el mismo significado que el sustituyente en el grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s) descritos anteriormente.

45 En la presente memoria descriptiva, el sustituyente en el "que puede estar sustituido" es, por ejemplo, alquilo C1-20, alquenilo C2-20, alquinilo C2-20, alquilideno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquiloxi C1-20, alqueniloxi C2-20, alquiniloxi C2-20, hidroxilo que puede estar protegido por un grupo cíclico, acilio C1-20, tioxo, mercapto, alquilio C1-20, alquenilio C2-20, alquinilio C2-20, mercapto sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfino C1-20, alquenilsulfino C2-20, alquinilsulfino C2-20, sulfino sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alquenilsulfonilo C2-20, alquinilsulfonilo C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfino, sulfo, sulfamoilo, carboxi, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamoilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino, un átomo de halógeno o similares. Están sustituidos en cualquier posición que puede estar sustituida con cualquier número que puede estar sustituido.

55 En la presente memoria descriptiva, el alquilo C1-20 incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo, y los isómeros de los mismos.

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

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

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

5 En la presente memoria descriptiva, el alquilideno C1-20 incluye, por ejemplo, metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, heptilideno, octilideno, nonilideno, decilideno, undecilideno, dodecilideno, tridecilideno, tetradecilideno, pentadecilideno, hexadecilideno, heptadecilideno, octadecilideno, nonadecilideno, icosilideno, y los isómeros de los mismos

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

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

15 En la presente memoria descriptiva, el alqueniloxi C2-20 incluye, por ejemplo, eteniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, noneniloxi, deceniloxi, undeceniloxi, dodeceniloxi, trideceniloxi, tetradeceniloxi, pentadeceniloxi, hexadeceniloxi, heptadeceniloxi, octadeceniloxi, nonadeceniloxi, icoseniloxi, y los isómeros de los mismos

20 En la presente invención, el alquinoxio C2-20 incluye, por ejemplo, etinoxio, propinoxio, butinoxio, pentinoxio, hexinoxio, heptinoxio, octinoxio, noninoxio, decinoxio, undecinoxio, dodecinoxio, tridecinoxio, tetradecinoxio, pentadecinoxio, hexadecinoxio, heptadecinoxio, octadecinoxio, nonadecinoxio, icosinoxio, y los isómeros de los mismos.

25 En la presente memoria descriptiva, el alquiltio C1-20 incluye, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio, deciltio, undeciltio, dodeciltio, trideciltio, tetradeciltio, pentadeciltio, hexadeciltio, heptadeciltio, octadeciltio, nonadeciltio, icosiltio, y los isómeros de los mismos.

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

35 En la presente memoria descriptiva, el alquinoxio C2-20 incluye, por ejemplo, etinoxio, propinoxio, butinoxio, pentinoxio, hexinoxio, heptinoxio, octinoxio, noninoxio, decinoxio, undecinoxio, dodecinoxio, tridecinoxio, tetradecinoxio, pentadecinoxio, hexadecinoxio, heptadecinoxio, octadecinoxio, nonadecinoxio, icosinoxio, y los isómeros de los mismos.

40 En la presente memoria descriptiva, el alquilsulfino C1-20 incluye, por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, pentilsulfino, hexilsulfino, heptilsulfino, octilsulfino, nonilsulfino, decilsulfino, undecilsulfino, dodecilsulfino, tridecilsulfino, tetradecilsulfino, pentadecilsulfino, hexadecilsulfino, heptadecilsulfino, octadecilsulfino, nonadecilsulfino, icosilsulfino, y los isómeros de los mismos.

45 En la presente memoria descriptiva, el alquensulfino C2-20 incluye, por ejemplo, etenilsulfino, propensulfino, butensulfino, pentensulfino, hexensulfino, heptensulfino, octensulfino, nonensulfino, decensulfino, undecensulfino, dodecensulfino, tridecensulfino, tetradecensulfino, pentadecensulfino, hexadecensulfino, heptadecensulfino, octadecensulfino, nonadecensulfino, icosensulfino, y los isómeros de los mismos

50 En la presente memoria descriptiva, el alquinsulfino C2-20 incluye, por ejemplo, etinsulfino, propinsulfino, butinsulfino, pentinsulfino, hexinsulfino, heptinsulfino, octinsulfino, noninsulfino, decinsulfino, undecinsulfino, dodecinsulfino, tridecinsulfino, tetradecinsulfino, pentadecinsulfino, hexadecinsulfino, heptadecinsulfino, octadecinsulfino, nonadecinsulfino, icosinsulfino, y los isómeros de los mismos.

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

60 En la presente memoria descriptiva, el alquensulfonilo C2-20 incluye, por ejemplo, etenilsulfonilo, propensulfonilo, butensulfonilo, pentensulfonilo, hexensulfonilo, heptensulfonilo, octensulfonilo, nonensulfonilo, decensulfonilo, undecensulfonilo, dodecensulfonilo, tridecensulfonilo, tetradecensulfonilo, pentadecensulfonilo, hexadecensulfonilo, heptadecensulfonilo, octadecensulfonilo, nonadecensulfonilo, icosensulfonilo, y los isómeros de los mismos.

65 En la presente memoria descriptiva, el alquinsulfonilo C2-20 incluye, por ejemplo, etinsulfonilo, propinsulfonilo, butinsulfonilo, pentinsulfonilo, hexinsulfonilo, heptinsulfonilo, octinsulfonilo, noninsulfonilo, decinsulfonilo, undecinsulfonilo, dodecinsulfonilo, tridecinsulfonilo, tetradecinsulfonilo, pentadecinsulfonilo, hexadecinsulfonilo, heptadecinsulfonilo, octadecinsulfonilo, nonadecinsulfonilo, icosinsulfonilo, y los isómeros de los mismos.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el acilo C1-20 incluye, por ejemplo, metanoílo, etanoílo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo, nonadecanoílo, icosanoílo, y los isómeros de los mismos
- 10 En la presente memoria descriptiva, el aciloxi C1-20 incluye, por ejemplo, metanoiloxi, etanoiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, nonanoiloxi, decanoiloxi, undecanoiloxi, dodecanoiloxi, tridecanoiloxi, tetradecanoiloxi, pentadecanoiloxi, hexadecanoiloxi, heptadecanoiloxi, octadecanoiloxi, nonadecanoiloxi, icosanoiloxi, y los isómeros de los mismos.
- 15 En la presente memoria descriptiva, el grupo protector de hidroxilo que puede protegerse tiene el mismo significado que el sustituyente para "el cual puede estar sustituido" descrito anteriormente.
- En la presente memoria descriptiva, el átomo de halógeno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.
- En la presente memoria descriptiva, el enlace significa que los átomos no están directamente unidos a través de otro átomo.
- 20 En la presente memoria descriptiva, el separador que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal significa separación en la que 1 a 10 átomos están continuamente unidos en su cadena principal. En este caso, el número de átomos como una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se conviertan en un mínimo. el separador que tiene 1 a 10 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-10 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-10 que puede estar sustituido, alquinileno C2-10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.
- 25
- 30 En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-10 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, y los isómeros de los mismos.
- En la presente memoria descriptiva, el alquilenilo C2-10 incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno, y los isómeros de los mismos.
- 35
- En la presente memoria descriptiva, el alquinileno C2-10 incluye, por ejemplo, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno, y los isómeros de los mismos.
- 40
- 45 En la presente memoria descriptiva, el separador que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal significa separación en la que 1 a 9 átomos están continuamente unidos en su cadena principal. En este caso, el número de átomos como una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se conviertan en un mínimo. el separador que tiene 1 a 9 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 9 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-9 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-9 que puede estar sustituido, alquinileno C2-9 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.
- 50
- En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-9 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, y los isómeros de los mismos.
- 55
- En la presente memoria descriptiva, el alquilenilo C2-9 incluye, por ejemplo, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, y los isómeros de los mismos.
- 60
- 65 En la presente memoria descriptiva, el separador que tiene 1 a 8 átomos en su cadena principal significa separación en la que 1 a 9 átomos se enlazan continuamente en su cadena principal. En este caso, el número de átomos como una cadena principal debe contarse de tal manera que los átomos en su cadena principal se conviertan en un mínimo. el separador que tiene 1 a 8 átomos en su cadena principal incluye, por ejemplo, un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileno C1-8 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-8 que puede estar sustituido, alquinileno C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -(grupo carbocíclico que puede estar sustituido)-, -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido)-, y similares.

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

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

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

10 En la presente memoria descriptiva, el alquileo C1-3 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, y los isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el cicloalquileo C3-6 incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclofenileno, ciclohexileno, y los isómeros de los mismos

15 En la presente memoria descriptiva, el grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por X junto con un sustituyente en el anillo B significa un grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por X junto con un sustituyente en el anillo B. el grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) tiene el mismo significado que el grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s).

25 En la presente memoria descriptiva, el grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y junto con un sustituyente en el anillo B significa un grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y junto con un sustituyente en el anillo B. El grupo del anillo que puede tener un(os) sustituyente(s) tiene el mismo significado que el grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s).

30 En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y<sup>1</sup> y/o Y<sup>2</sup> junto con R<sup>7</sup> significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y<sup>1</sup> y/o Y<sup>2</sup> junto con R<sup>7</sup> y un átomo de nitrógeno al que se une Y<sup>1</sup> o Y<sup>2</sup>. El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno en el grupo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s) incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y similares. El grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre incluye arilo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 15 miembros, un grupo heterocíclico bicíclico y un grupo heterocíclico bicíclico en forma de puente, que contiene cada uno un átomo de nitrógeno, puede contener además 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, azepina, diazepina, indol, isoindol, indazol, purina, pirrolopiridina, bencimidazol, benzazepina, benzodiazepina, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, fenotiazina, fenoxazina, pirazoloisoquinolina, pirazonaftiridina, pirimidoindol, indolidinoindol, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazomina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahidropirrolpiridina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina (2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, etc.), dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, tetrapiridonaftiridina, tetrahidro-β-carbolina, dihidroazepinoindol, hexahidroazepinoindol, dihidropirazoloisoquinolina, tetrahidropirazonaftiridina, dihidroazepinoindazol, hexahidroazepinoindazol, dihidropirazolpiridoazepina, hexahidropirazolpiridoazepina, tetrahidropirimidoindol, dihidrotiadinol, tetrahidrotiadinol, dihidrooxadinoindol, tetrahidrooxadinoindol, hexahidroindolydinoindol,

dihidroindolobenzodiazepina, octahidroindoloquinolizina, hexahidroimidazopiridoindol, hexahidropirrolotiazepinoindol, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[2.5]octano, azaespiro[4.5]decano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano (8-azabicyclo[3.2.1]octano, etc.), azabicyclo[2.2.2]octano (2-azabicyclo[2.2.2]octano, etc.), azabicyclo[2.1.1]hexano (5-azabicyclo[2.1.1]hexano, etc.), y similares.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo de nitrógeno en el separador representado por Y<sup>1</sup> junto con un sustituyente en el anillo B significa el mismo significado que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno descrito anteriormente que puede tener un(os) sustituyente(s).

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

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

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por el anillo B<sup>1</sup> es preferentemente pirrol, tetrahidropiridina, dihidropirrol, tetrahidroazepina o similares.

En la presente invención, el sustituyente en el grupo cíclico que puede tener un(os) sustituyente(s) representados por el anillo B es preferentemente alquilo C1-20 que puede estar sustituido, alquiloxi C1-20 que puede estar sustituido, carboxi que puede estar sustituido, o un átomo de halógeno, y es más preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, metoxi, carboxi, flúor, cloro, o trifluorometilo.

En la presente invención, X es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 8 átomos su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquilenilo C1-8 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, cicloalquilenilo C3-6 que puede estar sustituido, fenileno que puede estar sustituido, y similares, y más preferentemente -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O-, -C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>O-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-O- o -ciclopropileno-CH<sub>2</sub>-O-, que pueden estar cada uno sustituidos, en el que el lado derecho de cada grupo se une al anillo B.

En la presente memoria descriptiva, Y es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquilenilo C1-10 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-10 que puede estar sustituido, alquilenilo C2-10 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido (-NH-), -CO-, -O-, -S-, fenileno que puede estar sustituido, -(aziridina que puede estar sustituida)-, -(azetidina que puede estar sustituida)-, -(pirrolidina que puede estar sustituida)-, -(piperidina que puede estar sustituida)-, -(piperazina que puede estar sustituida)-, -(morfolina que puede estar sustituida)-, -(azabicyclo[3.2.1]octano que puede estar sustituido)-, -(azabicyclo[2.2.2]octano que puede estar sustituido)-, -(azabicyclo[2.1.1]hexano que puede estar sustituido)-, -(tetrahidropiridina que puede estar sustituida)-, y similares, y más preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONHCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-(*m*-fenileno)-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CR<sup>Y1</sup>-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-(azetidina)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(azetidina)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(azetidina)-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-(azetidina)-, -CH=CR<sup>Y1</sup>-CH<sub>2</sub>-(azetidina)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(piperidina)-, -CR<sup>Y1</sup>=CH-CH<sub>2</sub>-(piperidina)-, en el que R<sup>Y1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y el lado derecho de cada grupo se une al anillo B.

En la presente memoria descriptiva, Y<sup>1</sup> es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 4 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquilenilo C1-3 que puede estar sustituido y -CO-, y más preferentemente -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, que pueden estar cada uno sustituidos.

En la presente memoria descriptiva, Y<sup>2</sup> es preferentemente un grupo divalente que tiene de 1 a 5 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquilenilo C1-3 que puede estar sustituido, fenileno que puede estar sustituido y similares, y es más preferentemente -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(*m*-fenileno)-, que pueden estar cada uno sustituidos.

En la presente invención, R<sup>7</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-20 que puede estar sustituido, y más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y<sup>1</sup> junto con R<sup>7</sup> es preferentemente piperidina, tetrahidropiridina o pirazina, que puede estar sustituida cada una, o similar, y más preferentemente tetrahidropiridina que puede tener un(os) sustituyente(s).

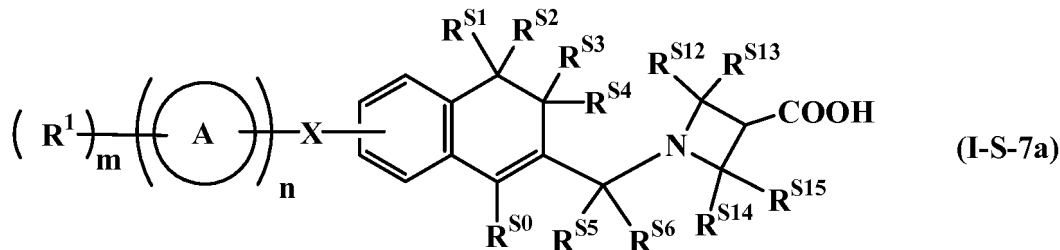
En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) formado(s) tomando un átomo en el separador representado por Y<sup>2</sup> junto con R<sup>7</sup> es azetidina, pirrolidina, piperidina, o tetrahidropiridina que puede estar sustituida, o similar, y más preferentemente azetidina que puede tener un(os) sustituyente(s).

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

En la presente invención, n es preferentemente 0 o 1.

Como el compuesto de la presente invención que tiene una capacidad de unirse a un receptor de S1P, se prefiere un compuesto que está teniendo una capacidad de unirse a EDG-6 y que puede tener una capacidad de unirse a EDG-1. Es más preferible que la acción de unirse a EDG-1 del compuesto sea una actividad agonista.

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







en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; las sales del mismo y los solvatos del mismo.

En la presente invención, R<sup>S0</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo, y más preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

En la presente invención, los compuestos más preferidos de fórmula (I-S-7a) son aquellos descritos en los Ejemplos.

Isómeros:

A menos que se mencione específicamente de otra manera, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquiloxi, alcoxi, alqueniilo, alquiniilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquileo, alqueniilo, alquiniilo, acilo y aciloxi incluyen las cadenas lineales y ramificadas. Por otro lado, todos los isómeros debidos a doble enlace, anillo y anillo fusionado (formas E-, Z-, cis- y trans-), los isómeros debidos a la presencia de carbono(s) asimétricos etc. configuración R, S-, α- y β-, enantiómeros y diastereómeros), los compuestos ópticamente activos que tienen rotación óptica (formas D-, L-, d- y l-), compuestos polares mediante separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, se incluyen una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica en la presente invención.

En la presente invención, a menos que se especifique otra cosa, el símbolo  significa el sustituyente de la configuración α, el símbolo  significa el sustituyente de la configuración β, el símbolo  significa la configuración α, la configuración β o una mezcla de configuración α y configuración β en una relación adecuada, y el símbolo  significa una mezcla de configuración α y configuración β en una relación adecuada como sería evidente para la persona experta en la técnica.

Sal y solvatos:

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

La sal de la presente invención incluye, por ejemplo, sales de metales alcalino (tales como potasio, sodio y litio),

sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutylamonio), sales de aminas orgánicas (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y las sales de adición de ácidos [tales como sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y las sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato), etc.].

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

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

15 Los compuestos representados por la fórmula (I-S-7a) en la presente invención son excelentes en solubilidad y absorbabilidad, presentan una acción prolongada (capacidad de unirse a un receptor de S1P (en concreto, EDG-6, preferentemente EDG-1 y EDG- 6)), están poco afectados por las enzimas metabólicas de fármacos y tienen baja toxicidad. Estas características son las características físicas, químicas y farmacéuticas más importantes requeridas en los fármacos en desarrollo. Debido al cumplimiento de estos requisitos, por tanto, los compuestos representados por la fórmula (I-S-7a) en la presente invención son igualmente utilizables como fármacos muy excelentes (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17ª edición, Merck & Co.).

20 Puede evaluarse que el compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) en la presente invención es útil como un fármaco en diversos métodos experimentales descritos a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos Biológicos, y sus métodos que mejoraron adecuadamente. Puede evaluarse también fácilmente que el compuesto de la presente invención tiene buenas propiedades farmacocinéticas tales como la semivida en suero, la estabilidad en el tracto gastrointestinal, la absorción de las preparaciones orales, la biodisponibilidad, etc. por métodos conocidos, por ejemplo, un método descrito en Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku), 6 de julio de 1998, Gendaiiryousha, etc.

25 (I) Experimentos para evaluar las propiedades del compuesto

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

Método:

Se muestrearon aproximadamente 3 a 5 mg de un compuesto de ensayo que se había calentado a 37 °C (medido con en la práctica) en un tubo de ensayo. A continuación, un disolvente (Solución oficial I como se especifica en la Farmacopeia Japonesa, Solución oficial II como se especifica en la Farmacopeia Japonesa y la Solución Oficial II añadidos mediante un ácido biliar en jugo de bilis artificial (0,5 % (en p/p), SIGMA)), una solución tampón a pH 7,4 (preparada diluyendo tampón de McIlvaine 4 veces), una solución tampón a pH 4,0 (preparada diluyendo tampón de McIlvaine 4 veces), agua purificada y solución salina, que se habían calentado a 37 °C en un baño de agua, se añadieron al anterior a las concentraciones respectivamente dadas de 1,5 mg/ ml. Después de agitar a una temperatura constante de 37 °C durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un filtro (in general, DISMIC-13cp, de acetato de celulosa, hidrófilo, 0,20 µm, Advantec). Inmediatamente después, el filtrado se diluyó 2 veces con un disolvente orgánico en el que el compuesto de ensayo era muy soluble (acetónitrilo o metanol) y se agitó. Se puede evaluar la solubilidad del compuesto de ensayo concentrando su concentración mediante el método externo convencional con el uso de HPLC.

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

Se inyectó pentagastrina (10 µg/kg) a perros beagle adultos en ayunas, por vía intramuscular (i.m.). Quince minutos después, se administró por vía oral cada compuesto de ensayo (100 mg/cuerpo) con agua (20 ml). Quince minutos después, se inyectó pentagastrina (10 µg/kg) por vía intramuscular (i.m.). A continuación, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas después de la administración del compuesto de ensayo, la sangre del animal se recogió y se extrajo con acetónitrilo. A continuación, se midió la concentración del compuesto en el plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución (el método interno convencional). Usando las concentraciones de la sangre en el plasma estimulado de esta manera, es posible determinar el área bajo la curva de la concentración de plasma (ABC, µg min/ ml) y la concentración máxima en el plasma (C<sub>máx</sub>, ng/ ml).

(II) Experimentos para evaluar la eficacia del compuesto de la presente invención (medición de las citoquinas)

Los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la producción de citoquinas puede confirmarse mediante los siguientes experimentos. Por ejemplo, se pueden evaluar los efectos de los compuestos de la presente invención en sistemas de producción de citoquinas con el uso de THP-1 (una línea de células de monocitos



humanos), diluidos completamente en sangre humana, de ratón o rata. Se ilustrará un ejemplo del experimento para evaluar el efecto de inhibir la producción de TNF- $\alpha$ , que es una de las citoquinas.

#### Efecto de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ usando una línea de células humana

5

Método:

10 A una placa de 96 pocillos para incubación celular, se añadieron 50  $\mu$ l en porciones de lipopolisacáridos (LPS; Difco n.º 3120-25-0) ajustados a 40 ng/ ml usando medio RPMI-1640 que contenía 10 % suero de feto de bovino (denominado a partir de ahora en el presente documento RPMI-1640) y RPMI-1640 que contenía un compuesto de ensayo. Además, se añadieron 100  $\mu$ l de una suspensión celular de THP-1 (DAINIPPON PHARMA n.º 06-202) ajustada a  $2 \times 10^6$  células/ml usando RPMI-1640, seguido de incubación durante 90 minutos a 37 °C (CO<sub>2</sub> al 5 %, 95 % de aire). Después de la finalización de la reacción, se recogió el sobrenadante del cultivo y se midió la cantidad de TNF- $\alpha$  producida de esta manera usando un kit ELISA (Invitrogen n.º 850090192).

15

Se puede calcular la actividad de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  como una relación de inhibición ( %) de acuerdo con la siguiente fórmula.

20

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

A<sub>B</sub>: valor medido sin estimulación mediante LPS.

A<sub>C</sub>: valor medido con estimulación mediante LPS en ausencia del compuesto de ensayo.

A<sub>X</sub>: valor medido con estimulación mediante LPS en presencia del compuesto de ensayo.

25 Las relaciones de inhibición del compuesto se midieron a diversas concentraciones. Por lo tanto, se puede determinar la concentración a la que el compuesto muestra una relación de inhibición del 50 % (CI<sub>50</sub>) a partir de la curva de inhibición.

30

#### Efecto de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ usando sangre humana completa diluida

Método:

35 Se obtuvo sangre periférica humana recogiendo la sangre heparinizada de un varón voluntario sano. La sangre periférica recogida de esta manera se diluyó finalmente 10 veces con medio RPM1640 (fabricado Gibco BRL) antes de usar.

40 A una placa de 96 pocillos para incubación celular, se añadieron una solución de lipopolisacárido (LPS) (concentración final 100 ng/ ml) (Bacto W. E. coli 055:B5; fabricada por DIFCO Lab.), una solución de un compuesto de ensayo y sangre completa diluida. Después de incubar la mezcla a 37 °C durante 6 horas, la placa de 96 pocillos se centrifugó y se recogió el sobrenadante. A continuación, la cantidad de TNF- $\alpha$  producida de esta manera en el sobrenadante se midió utilizando un kit ELISA (fabricado por R&D system). En referencia a la diferencia en el nivel de TNF- $\alpha$  entre grupo sin tratar y el grupo estimulado mediante LPS como 100 %, se determinó la relación de inhibición ( %) del compuesto de ensayo y se calculó la concentración de inhibición al 50 % (CI<sub>50</sub>).

#### Efecto de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ en ratones (administración intravenosa)

Método:

50 Se puede medir la actividad de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  mediante un método notificado en un documento (ed. por Kazuo Ouchi, Seibutsu Kagaku Jikken Koza 12, 707 (1994), Hirokawa Shoten, Tokio) con una modificación adecuada. Por ejemplo, se administró por vía intravenosa un compuesto de ensayo a diversas concentraciones a ratones hembra (BALB/c, de 7 semanas de edad) y a continuación se administró por vía intraperitoneal LPS (100  $\mu$ g/ratón) (Bacto W. E. coli 055:B5; fabricado por DIFCO Lab.). Noventa minutos después de la administración de LPS, se recogió sangre heparinizada de la aorta abdominal con anestesia de éter. A continuación, el plasma se preparó inmediatamente y se almacenó a -80 °C. Se determinó el contenido de TNF- $\alpha$  en el plasma usando un kit ELISA de citoquinas de ratón (fabricado por Genzyme). En referencia a la diferencia en el contenido de TNF- $\alpha$  en el plasma entre un grupo sin tratar y el grupo estimulado mediante LPS como 100 %, se determinó la relación de inhibición ( %) del compuesto de ensayo y se calculó la concentración de inhibición al 50 % (CI<sub>50</sub>).

60

#### Efecto de la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ en ratones (administración oral)

Método:

65 Se administró por vía oral a ratones (C57BL/6 macho) un compuesto de ensayo suspendido en un vehículo. Media hora después, se administró por vía intraperitoneal lipopolisacárido (LPS, 055:B5, Sigma) en una dosis de 60 mg/kg.

A un grupo del control, se administró vehículo por vía oral. Sesenta minutos después del tratamiento con LPS, se recogió sangre heparinizada de la aorta abdominal con anestesia de éter. A continuación, la sangre se centrifugó (12000 r.p.m.) a 4 °C durante 3 minutos para dar el plasma. las muestras de plasma obtenidas se almacenaron a -80 °C antes de usar. Se determinó el contenido de TNF- $\alpha$  en el plasma usando un kit ELISA kit (R&D systems).

5

#### Efecto de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ en ratas (administración oral)

Método:

10 Se administró un compuesto de ensayo contenido en un vehículo por vía oral a ratas Lew hembra (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPÓN). Dos horas después, se administró lipopolisacárido (LPS, 055:B6, Difco) por vía intravenosa en una dosis de 10  $\mu$ g/kg (teniendo cada grupo 5 animales). A un grupo del control, se administró vehículo por vía oral (5 animales). Noventa minutos después del tratamiento con LPS, se recogió sangre heparinizada de la aorta abdominal con anestesia de éter. A continuación, se centrifugó la sangre (12.000 r.p.m.,  
15 3 min, 4 °C) para dar el plasma. las muestras de plasma obtenidas se almacenaron a -80 °C antes de usar. Se determinó el contenido de TNF- $\alpha$  en el plasma usando un kit ELISA (Genzyme/Techne, n.º 10516).

Se puede calcular la actividad de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  como una relación de inhibición ( %) de acuerdo con la siguiente fórmula.

20

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

$A_B$ : valor medido con estimulación mediante LPS sin la administración del compuesto de ensayo.

$A_C$ : valor medido estimulado mediante LPS con la administración del compuesto de ensayo.

25

En el caso de usar otra citoquina como sustituto de TNF- $\alpha$ , se pueden evaluar los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la producción de citoquinas modificando de forma adecuada los métodos como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, se puede realizar el ensayo incubando un kit ELISA disponible comercialmente para otra citoquina (por ejemplo, una citoquina de tipo Th1 o de tipo Th2 tal como IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, TGF- $\beta$ , interferón- $\gamma$ , etc.) como un sustituto de los kits ELISA para TNF - $\alpha$  durante un periodo de time adecuado para cada citoquina y usando una sustancia capaz de inducir cada citoquina (por ejemplo, forbol-12-miristato-13-acetato (PMA), concanavalina A (ConA), etc.).

30

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

35

Se puede confirmar esto usando los siguientes experimentos de que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos sobre las enfermedades alérgicas. Por ejemplo, se pueden confirmar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la dermatitis atópica o la rinitis alérgica mediante los siguientes experimentos.

40

#### Modelo de dermatitis retardada en ratón Método:

Se afeitó el pelo del abdomen de ratones BALB/cAnCrj macho de 14 semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPÓN). Al día siguiente, 0,1 ml de una solución al 7 % de cloruro de picrilo (PC, Tokyo Kasei Kogyo, n.º de cat. C0307) en etanol se aplicó a la parte rasurada completa con una pipeta para sensibilizar por tanto  
45 al animal. cuatro días después, se aplicaron 0,02 ml/oído de una solución de PC al 2 % en aceite de oliva a las caras frontal y posterior de ambas aurículas del oído utilizando una pipeta y se estimuló por tanto la dermatitis retardada del ratón. Veinte horas después, se midió el grosor de ambas aurículas del oído Dial Thickness Gauge (Ozaki Seisakusho) y se calculó la media para evaluar por tanto el edema en las aurículas del oído. Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5 % 30 minutos antes del estímulo y a continuación se  
50 administró por vía oral una vez o que se administró como un agente de aplicación.

Como hapteno, es también posible utilizar 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como un sustituto del cloruro de picrilo.

55

#### Modelo DTH de ratón

Método:

Se afeitó con pinzas el pelo del abdomen de ratones (BALB/c macho) y se aplicó una solución al 7 % (en p/v) de 2,4,6-trinitroclorobenceno (TNCB) en etanol (100  $\mu$ l) al abdomen para sensibilizar por tanto a los animales. Siete días después de la sensibilización, se aplicó una solución de TNCB al 1 % (en p/v) en aceite de oliva a una aurícula del oído (derecha, ambas caras) del ratón para la estimulación. Se disolvió un compuesto de ensayo en un vehículo y a continuación se administró por vía oral o se aplicó a ambas caras del oído derecho (20  $\mu$ l) antes de la aplicación de TNCB. Se aplicó el vehículo al grupo de control. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de TNCB, se midió el grosor de la aurícula del oído del ratón con Dial Thickness Gauge (Ozaki Seisakusho) como una indicación de la eficacia del modelo DTH de ratón.

65

Como hapteno, es también posible utilizar 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como un sustituto de TNCB.

5 Modelo de ratón de dermatitis producida mediante la aplicación continua de hapteno Método:

Se aplicó una solución al 1 % (en p/v) de TNCB (acetona: aceite de oliva = 4:1) (20 µl) a la aurícula de un oído (derecha, ambas caras) de ratones (Balb/c macho) para llevar a cabo la sensibilización primaria. Siete días después de la sensibilización, se aplicó una solución al 1 % (en p/v) de TNCB (acetona:aceite de oliva=4:1) (20 µl) para la estimulación (día 0). se repitió el mismo procedimiento que el día 0 en los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. Se disolvió un compuesto de ensayo en un vehículo y a continuación se administró por vía oral o se aplicó a ambas caras del oído derecho (20 µl) antes de la aplicación de TNCB. Se aplicó el vehículo al grupo del control. Inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 24 horas después de la aplicación de TNCB, Se midió el grosor de la aurícula del oído del ratón con Dial Thickness Gauge (Ozaki Seisakusho) como una indicación de la eficacia del modelo de ratón de la dermatitis inducida mediante la aplicación continua del hapteno.

Como hapteno, es también posible utilizar 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona; oxalona) o similar como un sustituto de TNCB.

20 Efecto inhibitor del compuesto de la invención sobre un comportamiento espontáneo de rascado de un ratón NC con inicio espontáneo de dermatitis

Método:

Se emplearon ratones NC macho que padecían un inicio espontáneo de dermatitis. Los ratones se colocaron en una jaula de control y se les permitió aclimatarse al entorno durante 30 minutos. A continuación, los comportamientos de rascado en una hora se grabaron en vídeo en una sala sin personal. Al reproducir el vídeo, se contaron una serie de movimientos de rascado en la cara, oídos, parte posterior del cuello y alrededor de estas partes considerando a las patas traseras con un único comportamiento de rascado y se contaron estos comportamientos. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo o un control (solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa) 3 a 5 veces en total a intervalos de 30 minutos. Inmediatamente después de la segunda administración, los comportamientos de rascado se grabaron en vídeo y se contaron durante 1 a 3 horas, haciendo por tanto la evaluación.

35 Efecto inhibitor sobre el comportamiento espontáneo de rascados de ratas BN con dermatitis inducida por DNFB

En primer lugar, se aplicó repetidamente dinitrofluorobenceno al 0,3 % (DNFB) al cuero cabelludo de ratas Brown Norway (BN) para estimular la dermatitis. A continuación, se observó un aumento en los comportamientos de rascado 24 a 27 horas después de la aplicación. Se puede evaluar el efecto del compuesto de la presente invención sobre los comportamientos de rascado.

Método:

Al cuero cabelludo afeitado de ratas BN macho, se aplicó DNFB al 0,3 % disuelto en un disolvente mixto de acetona y aceite de oliva como un hapteno. A un grupo sin estimulación, se aplicó el disolvente mixto de acetona y aceite de oliva. Una semana después, se aplicaron estas sustancias al cuero cabelludo de nuevo y los procedimientos de aplicación se repitieron tres veces cada dos días. A continuación, 24 a 27 horas después de la cuarta aplicación, las ratas se grabaron en vídeo en una sala sin personal. Al reproducir el vídeo, se observaron una serie de movimientos de rascado alrededor del sitio de aplicación del hapteno con las patas traseras como un único comportamiento de rascado y se contaron estos comportamientos. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo o un control (solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa) 12 a 48 horas después de la tercera a sexta administraciones. A un grupo no estimulado, se administró por vía oral una solución acuosa al 0,5 % de metilcelulosa. Desde 30 minutos después de la administración, los comportamientos de rascado se grabaron en vídeo durante 3 horas y se contaron, haciendo por tanto la evaluación.

55 Modelo de rinitis alérgica

Método:

A cobayas Crj Hartley macho (6 semanas de edad), se administró ovoalbúmina en el procedimiento como se muestra en la Tabla 1 para desarrollar, por tanto, un modelo de rinitis alérgica.

Tabla 1

Día	Dosis	Ruta de administración
0	0,5 mg/0,5 ml	por vía intraperitoneal
2	1,0 mg/0,5 ml	por vía intraperitoneal

(continuación)

Día	Dosis	Ruta de administración
22	0,1 % 40 µl	Nasal (ambos lados)
24	0,2 % 40 µl	Nasal (ambos lados)
27	0,4 % 40 µl	Nasal (ambos lados)
31	0,5 % 40 µl	Nasal (ambos lados)
36	1,0 % 40 µl	Nasal (ambos lados)
41	1,0 % 40 µl	Nasal (ambos lados)

Después del inicio durante 42 días, se insertó un tubo en la vía aérea de cada cobaya con anestesia y se mantuvo a temperatura constante mediante una almohadilla térmica. A continuación, se hicieron gotear 40 µl de un compuesto de ensayo o solución salina en ambas cavidades nasales. Diez minutos después, se hicieron gotear 40 µl de ovoalbúmina al 1 % en ambas cavidades nasales. Treinta minutos después del goteo de la ovoalbúmina, se eliminó la humedad en la nariz con algodón absorbente. Quince minutos después, el algodón absorbente que se había pesado se insertó en la nariz durante 15 minutos. la diferencia entre los pesos del algodón absorbente fue denominada secreción, haciendo por tanto la evaluación.

Esto se puede confirmar utilizando el siguiente experimento de que los compuestos de la presente invención tienen efectos inmunosupresores. Por ejemplo, los efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención en el rechazo en el trasplante se pueden confirmar utilizando el corazón, riñón, hígado, páncreas, pulmón, médula ósea y los modelos de injerto dérmico o similares. Como ejemplo, se ilustrará a continuación un modelo de trasplante de corazón.

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

Método:

Usando ratas, se extrajo el corazón de una rata donante y se trasplantó en el abdomen de una rata receptora. mediante la administración oral de un compuesto de ensayo con fines preventivos, se estimaron los días de supervivencia del trasplante de corazón y se puede evaluar por tanto el efecto terapéutico.

Se puede confirmar utilizando los siguientes experimentos que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos sobre las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los efectos preventivos y/o terapéutico sobre la artritis reumatoide (por ejemplo, artritis, artritis deformante, etc.) pueden confirmarse utilizando los siguientes experimentos.

#### Efecto sobre el modelo de artritis inducida por colágeno

Método:

Se utilizaron ratas DA (SLC) hembra de ocho semanas de edad. A lo largo del periodo experimental, se alimentó a los animales en una sala de alimentación acondicionada artificialmente a una temperatura de 24±2 °C y una humedad de 55±5 % e iluminada cíclicamente 12 horas al día. Los animales se mantuvieron con una alimentación sólida (CE-2; CLEA Japón) y agua de grifo a voluntad. Después de una alimentación previa durante 1 semana, los animales se utilizaron en el experimento. Se desarrolló un modelo de artritis inducida por colágeno de la siguiente manera. En concreto, colágeno de tipo II de bovino (una solución al 0,3 % de, COLLAGEN GIJUTSU KENSHUKAI; n.º K-41, Lote 11214, denominada a partir de ahora en el presente documento CII) y adyuvante de freund incompleto (DIDCO n.º 0639-60, denominado a partir de ahora en el presente documento IFA) se mezclaron en una relación de CII:solución salina:IFA de 1:1:2 y la mezcla se sometió a ultrasonidos y se trató (20 s x 3 veces a intervalos de 1 min) para preparar una emulsión. Esta emulsión (0,75 mg de CII/ ml) se inyectó por vía subcutánea en porciones de 0,1 ml en 4 sitios en el lomo de la rata. Para una sensibilización adicional, 0,15 ml de la misma emulsión se administraron por vía subcutánea en la raíz de la cola para inducir artritis. Se suspendió un compuesto de ensayo es una solución de carboximetilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral a la fuerza en el estómago mediante el uso de una sonda oral dos veces al día (por la mañana y por la noche) desde la administración del día al día 28. Se evaluó la artritis puntuando el grado de artritis de acuerdo con el método de Ostermann T., et al. (Inflamm. Res., 44, 258-263 (1995)). se midió el volumen plantar de cada animal individual usando un pletismómetro (UNICOM, TK-101CMP).

#### Artritis inducida por cóctel de anticuerpos en ratón

Método:

Se administró por vía intravenosa un cóctel de anticuerpos contra el colágeno de tipo II a ratones DBA/1 JNCrj macho en una dosis de 2 mg/0,5 ml/ratón. Tres días después, se administró lipopolisacárido por vía intraperitoneal

en una dosis de 25 µg/0,1 ml/ratón para estimular la artritis. En el día 10, se pueden evaluar las cuatro patas de cada animal puntuándolas en 4 grados dependiendo de las intensidades y del aumento del eritema. Se disolvió un compuesto de ensayo en una solución equimolar de 0,02 mol/l de hidróxido sódico, después se diluyó con agua destilada y se administró por vía oral tres veces al día desde 30 minutos antes de la administración del lipopolisacárido.

#### Modelo de artritis inducida por adyuvante

##### Método:

Se realizó la evaluación utilizando ratas Lewis macho o hembra de 7 semanas de edad. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de una rata, una suspensión de 600 µg/100 µl de células de *Mycobacterium butiricum* secas (Difco), que se empleó como un adyuvante, en parafina líquida se inyectó por vía subcutánea almohadilla plantar de la pata derecha. Por lo tanto, se desarrolló un modelo de artritis inducida por adyuvante en rata. Comparando un grupo de ensayo al que se administró por vía oral un compuesto de ensayo con un grupo de control sin administración, se evaluó el efecto terapéutico o preventivo.

#### Efecto del compuesto de la presente invención sobre la respuesta de dolor en el modelo de artritis inducida por adyuvante

Se puede evaluar el efecto inhibitor de un compuesto de ensayo sobre la respuesta de dolor de un modelo de artritis inducida por adyuvante (es decir, un modelo de dolor de la artritis crónica) usando la respuesta de fonación anómala como una indicación.

##### Método:

Se pueden utilizar ratas Lewis macho de siete semanas. Después de medir el volumen de la pata trasera izquierda de una rata, una suspensión de 600 µg/100 µl de células de *Mycobacterium butiricum* secas (Difco), que se empleó como un adyuvante, en parafina líquida se inyectó por vía subcutánea almohadilla plantar de la pata derecha. Por lo tanto, se desarrolló un modelo de artritis inducida por adyuvante en rata. Veintidós días después de la inyección de adyuvante, la articulación de la rodilla de la pata trasera izquierda se dobló y estiró 5 veces antes de administrar por vía oral un compuesto de ensayo. los individuos que mostraban cada vez la respuesta de fonación anómala se emplearon en el experimento. Basándose en el volumen del edema en la pata trasera izquierda en el día anterior, las ratas se dividieron en grupos, teniendo cada uno 10 animales. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo a diversas dosis y 5 ml/kg de una solución acuosa de metilcelulosa (control). Una, dos, tres y cuatro horas después de la administración, se observaron respuestas de fonación anómalas. Se evaluaron los efectos analgésicos doblando y estirando la articulación de la rodilla de la pata trasera izquierda 5 veces en cada punto de observación y los individuos que no muestran cada vez respuesta de fonación anómala se consideran como negativos para la respuesta de fonación anómala, mientras que los individuos que muestran respuesta de fonación anómala negativa en uno o más puntos de evaluación se consideran como positivos para el efecto analgésico.

#### Modelo de retirada del menisco externo de conejo

##### Método:

Conejos (conejos Kbs hembra: NZW (sanos)) se alimentaron preliminarmente durante 1 semana y a continuación se sometieron a la retirada del menisco mediante el siguiente método.

Se administró por vía subcutánea una inyección de Seractal al 2 % (0,05 ml/kg) en la parte posterior del cuello de los conejos. A continuación, se anestesiaron los animales administrando por vía intravenosa una inyección de Nembutal (20 mg/kg) en el borde auricular. Se desinfectó la rodilla derecha con una dilución de tintura de yodo 5 veces. , si es necesario, los animales se anestesiaron por vía tópica haciendo gotear por vía tópica una inyección de xilocaína al 2 % en la parte incisa.

A continuación, el epitelio externo y la cápsula articular de la pata trasera derecha se sometieron a incisión en un ángulo de 90° del ligamento patelar. el ligamento colateral externo se sometió a escisión y a continuación se escindió el ligamento sesamoideo. En esta etapa, se hizo gotear una inyección de bosmina para la hemostasia. El tejido unido al tejido anterior del menisco externo se recogió con forceps y el menisco se empujó hacia delante y se cortó en 1/3 en el centro. el sitio quirúrgico se lavó con una inyección de solución salina y la membrana sinovial y la cápsula articular se cosieron. Además, la capa muscular y la piel externa se cosieron individualmente.

Después de la operación quirúrgica, penicilina G potasio cristalina (5000 U/animal) y sulfato de estreptomina (100 mg/animal) se inyectaron por vía intramuscular en la pata trasera izquierda para evitar la infección. los conejos se alimentaron hasta que se sacrificaron en el día 7 tras la operación quirúrgica. Durante el periodo de alimentación, se administró un compuesto de ensayo a cada dosis definida dos veces al día.

Los animales se anestesiaron inyectando por vía intravenosa una inyección de Nembutal (40 mg/kg) en el borde articular y a continuación se sacrificaron por exanguinación. Se recogió la articulación de la rodilla derecha. Se sometió a incisión la articulación de la rodilla y se recogieron el hueso del muslo y el capital tibial y se almacenaron en Formalina tamponada neutra al 10 % a temperatura ambiente. Después de recoger todas las muestras, el hueso del muslo y el capital tibial se enmascararon. A continuación, se midió el área invadida usando un microscopio estereoscópico.

Se puede realizar la evaluación mediante un método de procesamiento estadístico comparando el área de cartílago invadida del grupo del control (vehículo) con el del grupo al que se administró el compuesto de ensayo mediante la comparación múltiple de Williams (EXSAS, Ver 5.00).

El modelo experimental anteriormente descrito, en el que se puede inducir la fractura del cartílago estrechamente similar a la artritis deformante humana, ha sido aceptado generalmente como un modelo OA.

Se puede confirmar utilizando los siguientes experimentos que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos sobre las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, se pueden confirmar los efectos preventivos y/o terapéuticos en las enfermedades nerviosas (esclerosis múltiple), enfermedad inflamatoria del intestino y hepatitis mediante los siguientes experimentos.

#### Modelo EAE (encefalomielitis alérgica experimental)

Método:

Usando ratas Lewis, se indujo la encefalomielitis alérgica experimental usando diversos antígenos tales como de la médula espinal o MOG (mielina oligodendrocito elicoproteína). Comparando un grupo al cual se administró un compuesto de ensayo por vía oral con un grupo no administrado, se puede evaluar un efecto terapéutico o preventivo.

#### Modelo de colitis inducida por ácido acético

Método:

Una cantidad de una solución de ácido acético al 5 % se envasó en una jeringuilla de 1 ml proporcionada con una sonda oral desechable (para ratón). Bajo anestesia de Somnopentilo, la sonda (de 5 cm desde la punta) se insertó en el ano del intestino grueso en ratas SD(CD)IGS macho de 7 semanas de edad. Después de la inserción, la solución de ácido acético al 5 % (0,25 ml) se inyectó en el intestino grueso durante 10 segundos. A continuación, la sonda se retiró y se cerró el ano durante aproximadamente 1 minuto. Una cantidad requerida de solución salina se envasó en una jeringuilla de 50 ml proporcionada con una sonda oral desechable (para el ratón). A continuación, la sonda (de 8 cm desde la punta) se insertó desde el ano en el intestino grueso. Después de la inserción, se lavó el tracto intestinal con la solución salina (aproximadamente 10 ml).

Un compuesto de ensayo y un vehículo se administraron por vía oral cada en una cantidad definida 30 minutos antes de la estimulación de la colitis y 8 horas después de la estimulación.

Veinte horas después de la estimulación, se sacrificaron los animales y se extrajo el intestino grueso completo (desde el ano a la raíz del ciego). Los contenidos del intestino grueso se lavaron con solución salina. Después del corte del intestino grueso que se ha extraído y lavado, se escindió una parte de 9 cm separada del ano. del trozo del intestino grueso así extirpado, se secó con un paño la humedad en exceso y se determinó el peso en húmedo usando la balanza electrónica. Se calculó el área lesionada (mm<sup>2</sup>) del intestino grueso escindido mediante análisis por obtención de imágenes.

#### Modelo de colitis inducida por TNBS

Método:

Bajo anestesia de Somnopentilo, se insertó una sonda flexible oral (de 8 cm desde la punta) desde el ano en el intestino grueso de ratas SD(CD)IGS macho (7 semanas de edad). A continuación, se inyectaron 50 mg de TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico)/20 % de etanol/0,25 ml/rata o 20 % de etanol/0,25 ml/rata. Después de cerrar el sitio de inyección, se dejó a los animales reposar durante aproximadamente 2 horas para estimular por tanto la colitis. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo 30 minutos antes de la estimulación y 8 horas después en el día de la estimulación y dos veces al día (por la mañana y la noche) a partir del siguiente día. Tres días después de la estimulación, las ratas se sacrificaron mediante exanguinación bajo anestesia con éter. se extrajo el intestino grueso y los contenidos del intestino grueso se lavaron con solución salina. A continuación, se midió la longitud del intestino grueso completo. Después de extraer el intestino grueso, se escindió una parte de 9 cm separada del ano. del trozo del intestino grueso así extirpado, se secó con un paño la humedad en exceso y se determinó el peso en húmedo usando la balanza electrónica.

Modelo de colitis ulcerosa crónica

Método:

5 Bajo anestesia de pentobarbital, una solución acuosa al 1 % de ácido acético (10 ml/kg) se inyectó desde el ano en la cavidad del intestino grueso de hámsteres Syrian macho (6 a 7 semanas de edad) usando una sonda oral flexible para la rata. A continuación, el ano se pinzó durante 30 minutos para estimular por tanto la colitis. A un grupo normal, se inyectó agua destilada de la misma manera. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo 18 horas y una hora antes de la estimulación de la colitis y 6 horas después de la estimulación, es decir, tres veces en total. 10 Veinte horas después de la estimulación, se sacrificaron los animales y se recogió un trozo de intestino grueso (7 cm desde el ano). La muestra recogida se cortó a lo largo de la membrana del tracto intestinal unida al sitio y el interior de la membrana intestinal se lavó con solución salina (5 ml). el intestino grueso cortado se fotografió y se calculó la relación del área de la úlcera (área total de la úlcera x 100/área total del intestino grueso). El sobrenadante del licor de lavado del intestino grueso se usó en una prueba de sangre oculta. 15

Efecto de inhibición de la colitis ulcerosa crónica

Método:

20 Ratonos C57BL/6 macho se mantuvieron en una solución acuosa al 7 % de sulfato de dextrano sodio (denominada a partir de ahora en el presente documento DSS) a voluntad. desde el inicio de la captación de la solución acuosa de DSS, el peso corporal y la puntuación clínica se midieron en días alternos. La puntuación clínica se calculó como la suma de puntuaciones de la diarrea (normal: 0, heces sueltas: 2, diarrea: 4) y puntuación de hematoquecia (normal: 0, hemorragia: 2, hemorragia grave: 4). En el día 10 de la captación de la solución acuosa de DSS, se extrajo sangre heparinizada desde la postcava bajo anestesia con éter. Usando un equipo para recuento de células sanguíneas, se midió el valor del hematocrito. desde el día 0 al día 10 de la captación de la solución acuosa de DSS, se administró por vía oral un compuesto de ensayo repetidamente en una dosis definitiva dos veces al día. 25

Efecto inhibidor sobre el modelo de hepatopatía inducida por galactosamina/IPS

Método:

35 Se administró un compuesto de ensayo a diversas concentraciones a un ratón macho (BALB/c, 7 a 8 semanas de edad) que se había hecho ayunar durante la noche. Treinta minutos después, una solución de una mezcla de galactosamina (700 mg/kg) y LPS (10 µg/kg) (Bacto W.E.coli 055:B5; fabricada por DIFCO Lab.) se administró por vía intraperitoneal para estimular la hepatopatía. cada compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5 %.

40 Siete horas después de la estimulación, se recogió sangre heparinizada de la aorta abdominal con anestesia de éter. A continuación, se preparó el plasma inmediatamente. Se evaluó la extensión de la hepatopatía utilizando un aumento en el GPT plasmático como una indicación. Se midió el GPT plasmático con un autoanalizador con el uso de un reactivo de medición de GPT (fabricado por Wako Pure Chemicals). En referencia a la diferencia en el nivel del GPT plasmático entre un grupo sin tratar y el grupo inducido por hepatopatía como 100 %, se puede calcular la relación inhibidora (en %) del compuesto de ensayo. 45

Se puede confirmar que los compuestos de la presente invención tienen efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la insuficiencia multiorgánica y la septicemia utilizando el siguiente experimento.

Modelo de insuficiencia multiorgánica

Método:

50 Las ratas que se habían hecho ayunar durante aproximadamente 24 horas se anestesiaron administrando pentobarbital por vía intravenosa (40 mg/kg). Después de ajustar los catéteres a ambas venas femorales y una aguja alar a la vena de la cola, se administraron de manera continua lipopolisacárido (LPS; 0,3 mg/kg/h) y un compuesto de ensayo o un vehículo para la administración del compuesto de ensayo (en el caso de un grupo del control) mediante una vena arbitraria. Durante el período de administración, los animales se anestesiaron adicionalmente, si es necesario dependiendo de la debilidad. Seis horas después del inicio de la administración intravenosa continua, se recogió la sangre de la aorta abdominal. A continuación, se midieron la actividad de la elastasa, los parámetros de coagulación de la fibrinólisis (fibrinógeno, FDP, el recuento de plaquetas, etc.) y los parámetros bioquímicos de la sangre (GOT, GPT, creatinina, BUN, etc.). Además, se determinó una indicación de la lesión pulmonar tomando los pulmones y midiendo el peso en húmedo o midiendo la proteína perdida mediante la administración sistémica de una proteína marcada fluorescentemente al pulmón. 60

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

Efecto inhibidor de CYP1A2 utilizando el microsoma de expresión

Método:

5 Se empleó el microsoma de expresión de CYP1A2 (Gentest) preparado expresado en células de linfoblastos humanos como un sistema enzimático. Como sustrato fluorescente, se empleó 3-ciano-7-etoxicoumarina (CEC, Molecular Probes).

10 Como sistema de reacción, se hace uso de un tampón fosfato (100 mmol/l, 200 µl; pH 7,4) que contiene el microsoma de expresión de CYP1A2 (0,05 mg/ ml), MgCl<sub>2</sub> (5 mmol/l) y NADPH (1 mmol/l). A este sistema de reacción, se añadieron el sustrato CEC fluorescente (concentración final 10 µmol/l) y un compuesto de ensayo (concentración final 3, 10 o 30 µmol/l) o una α-naftoflavona (concentración final 0,003 o 0,01 µmol/l; TOKYO KASEI) empleada como un inhibidor del control positivo y se llevó a cabo la reacción a 37 °C durante 30 minutos. Se midió la

15 intensidad de la fluorescencia (Ex = 409 nm, Em = 409 nm) de un metabolito del sustrato (detector de fluorescencia: Spectra Max Geminin (Molecular Devices)).

Se evaluó el efecto inhibidor en la relación de inhibición ( %) en referencia a la inhibición del compuesto de ensayo por el metabolito como una indicación.

20 Actividad inhibidora contra CYP2C9 humano

Método:

25 Se puede evaluar la actividad inhibidora contra el CYP2C9 humano del compuesto de la presente invención mediante el método de Sato, et al. (Yakubutsudotai (Xenobio. Metabol. and Dispos.), 16(2), 115-126 (2001)), que se ha mejorado para evaluar la precisión y/o la evaluación de la sensibilidad.

Actividad inhibidora contra CYP3A4 humano

30 Método:

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

35 Por ejemplo, se preparó una solución de reacción consistió de tampón de fosfato potásico (pH 7,4) (concentración final: 200 mM), cloruro de magnesio hexahidratado (concentración final: 5 mM), sustrato (7-benciloxiquinolina (7-BQ), concentración final: 40 µM), y el sistema de expresión del microsoma (Daiichikagaku yuhin, concentración final: 0,25 mg/ ml). A continuación, se dispensaron 100 µl de la solución de reacción en una placa de 96 pocillo, y se añadieron 50 µl de una solución acuosa que contenía el compuesto de ensayo y acetonitrilo al 0,8 %, para realizar

40 10 minutos de preincubación a 37 °C. A continuación, se añadieron 50 µl de una nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH, 4 mM) para iniciar una reacción. Se midió la intensidad de la fluorescencia de cada pocillo en el momento cuando se añadió NADPH y se incubó después durante 30 minutos. Se midió la longitud de onda de excitación a 409 nm y la longitud de onda de emisión a 530 nm de quinolinol, que es un metabolito del sustrato. Se

45 calculó la relación de inhibición ( %) del compuesto de ensayo mediante la siguiente fórmula de cálculo para obtener el valor de la CI<sub>50</sub>.

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

50 Efecto de inducción de CYP3A4 humano Método:

Se cultivaron células HepG2 en una estufa incubadora a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % utilizando un medio (MEM(+)) preparado mezclando medio esencial mínimo de Eagle (MOD.) con sales de Earle sin L-glutatió (fabricado por ICN, producto n.º 1210254) con 1/100 veces como mucho de aminoácidos no esenciales para MEM de Eagle (100x) (fabricado por ICN, producto n.º 1681049), Antibiótico-Antimicótico ((100x), fabricado por GIBCO, producto n.º 15240-096), L-glutamina-200 mM ((100x), GIBCO, producto n.º 25030-081) y 1/10 veces como mucho de suero de feto de bovino (Sigma, producto n.º F9423). El medio se sustituyó a intervalos de 2 a 3 días aproximadamente 1/5 de la porción de las células que llegaron a la confluencia se subcultivaron una vez a la semana. Células HepG2 casi

60 confluentes que se habían cultivado en un matraz de cultivo (225 cm<sup>2</sup>) se sembraron en una placa de 24 pocillo (IWAKI, producto n.º 3820-024) a una densidad de 5x10<sup>4</sup> células/MEM(+) 500 µl/pocillo y se cultivaron en una estufa incubadora a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 días. Posteriormente, se realizó la transducción del siguiente modo. se añadieron por pocillo (MEM 100 µl) de la placa de 24 pocillos, una solución que contenía el vector hPXR preparado de manera autógena (10 ng), el vector CYP3A4 (200 ng) y el vector pRL-TK vector (200 ng) y el reactivo Tfx preparado preliminarmente (Nombre comercial)-20 (0,75 µl, Promega, producto n.º E2391, preparados de acuerdo con el manual adjunto). Después de la mezcla, perturbándola varias veces, la mezcla se dejó reposar a temperatura



ambiente durante 15 minutos (solución de una mezcla de ADN-liposomas). Las células que se habían cultivado durante 2 días se lavaron con PBS(-) (1 ml por pocillo) y a continuación se añadió la solución de la mezcla de ADN-liposomas preparada anteriormente (100 µl). Después de cultivar las células en una estufa incubadora a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 1 hora, se añadieron MEM(+) (440 µl/pocillo) y un compuesto de ensayo (ajustado a una concentración de 10 veces de la concentración final usando MEM(+) que contenía DMSO al 1 %, se añadieron 60 µl/por pocillo) y se cultivaron las células en una estufa incubadora a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 días más. A continuación, las células que se habían cultivado durante 2 días después de la adición del compuesto de ensayo se lavaron con PBS(-) (1 ml por pocillo) una vez y se añadió un tampón de lisis pasiva (PLB) (100 µl/pocillo). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos o más (solución de lisis). una porción de 20 µl/pocillo de la solución de lisis preparada de esta manera se transfirió a una placa blanca de 96 pocillos (Perkin Elmer, producto n.º 23300) y se añadió el reactivo II del ensayo de la luciferasa (LARII) (100 µl/pocillo). Después de 2 a 24 segundos, se añadió un reactivo stop & glo (100 µl/pocillo) y a continuación se midió la luminiscencia química durante 2 a 14 segundos utilizando un luminómetro (Microlumat LB96P, Berthold JAPAN). Se prepararon los reactivos empleados (PLB, LARII y el reactivo stop & glo) y se manipularon de acuerdo con el manual adjunto para el Sistema de Ensayo de Doble Indicador de la Luciferasa<sup>R</sup> (Promega, producto n.º E1910).

Se calculó la actividad de inducción de CYP3A4 en referencia a un aumento en la actividad transcripcional de CYP3A4 en el caso de usar Rifampicina (10 µmol/l) como un control positivo para el 100 %.

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

Se pueden evaluar las mutagenicidades de los compuestos de la presente invención de acuerdo con el método descrito en Anei-ho ni Okeru Henigensei Shiken-Tesuto Gaidorain para el GLP (Ensayo de Mutagenicidad de acuerdo con las Directrices de la Ley de Seguridad e Higiene en el Trabajo y GLP-) (Ed. por Chemical Substance Investigation Division, Industrial Safety and Health Department, Ministry of Labor; Japan Industrial Safety and Health Association, 1991, Capítulo 4).

#### Ensayo de toxicidad aguda individual en ratas

30 Se administró el compuesto de ensayo a una rata Crj:CD (SD) de seis semanas de edad mediante una única dosis intravenosa o una única administración oral. Se puede evaluar la toxicidad por contraste con el valor en la no adición del compuesto de ensayo. se puede llevar a cabo la evaluación básica de la toxicidad, por ejemplo, mediante la observación del estado de comportamiento o la actividad locomotora, etc.

35 Cardiotoxicidad en ratas (bradicardia)

Utilizando ratas SD, se insertaron catéteres en la vena yugular y la arteria carótida (o la vena femoral y la arteria femoral) bajo anestesia. la punta de la cánula arterial se conectó a un transductor de presión (DX-100, NIHON KOHDEN) y se midieron la tensión arterial y la frecuencia cardiaca respectivamente mediante un amplificador de la tensión (AP- 641G, NIHON KOHDEN) y un medidor de la frecuencia cardiaca instantánea (AT-601G, NIHON KOHDEN). Bajo anestesia o promoviendo la debilidad, se administró un compuesto de ensayo por vía intravenosa u oral y se controlaron los cambios en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.

#### (ii) Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención frente a la corriente de hERG I<sub>Kr</sub>

45 Método

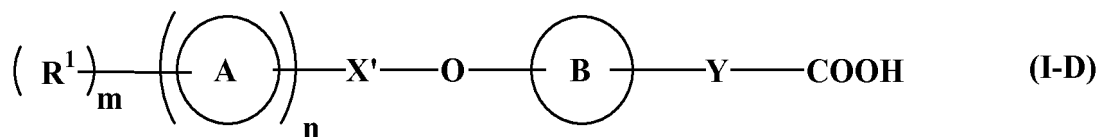
De acuerdo con el informe de Zou, et al. (Biophys. J., 74, 230-241 (1998)), utilizando células HEK293 que expresaban en exceso el gen humano relacionado con éter-a-go-go (hERG), se midió la corriente máxima del ejemplo de la corriente de hERG I<sub>Kr</sub> inducida por el pulso de despolarización, seguido del pulso de repolarización mediante el registro de pinza de parche. Se calculó la tasa de cambio (relación de inhibición) comparando la corriente máxima del ejemplo entre antes de la adición del compuesto de ensayo y 10 minutos después. Se puede evaluar la influencia del compuesto de ensayo frente a la corriente de hERG I<sub>Kr</sub> mediante la relación de inhibición.

55 Procesos para la preparación del compuestos de la presente invención:

El compuesto representado por la fórmula (I) en la presente invención puede prepararse mediante métodos que mejoraron y combinaron adecuadamente métodos conocidos, dichos métodos se describen en el documento WO02/092068, Synth. Commun., 33(19), 3347 (2003), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Ed., (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc.(1999)) y métodos similares, descritos a continuación y/o un método de acuerdo con los anteriores, o los métodos descritos en los Ejemplos. En cada método descrito a continuación, se puede usar un material de partida como una sal del mismo. Un ejemplo de la sal incluye varias sales descritas como una sal del compuesto representado por la fórmula (I) descrita anteriormente.

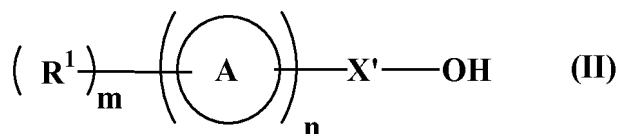
65 Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto en el que X está unido a un anillo B mediante

oxígeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-D):

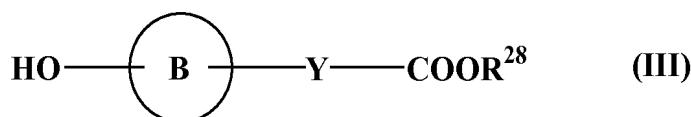


5 en la que X' representa un enlace o un separador que tiene 1 a 7 átomos en su cadena principal; y otros símbolos que tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; se pueden preparar mediante el siguiente método (1) o (2).

10 (1) Un compuesto representado por la fórmula (I-D) se puede preparar sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II):

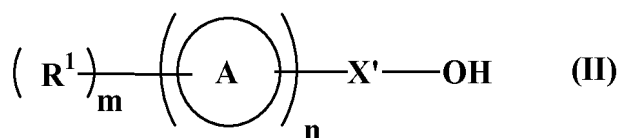


15 en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (III):

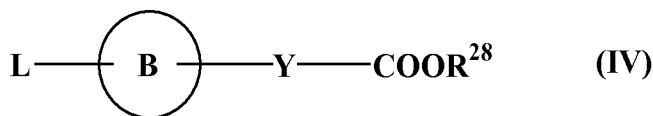


20 en la que R<sup>28</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo para proteger un grupo carboxi; y otros símbolos que tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; para la reacción de Mitsunobu, seguido de una retirada del grupo protector, si es necesario. Esta reacción de Mitsunobu, que es públicamente conocida, se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar estos compuestos de 0 a 60 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.) en presencia de un azocompuesto (azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), etc.) y un compuesto de fosfina (trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada en polímero, etc.). La retirada del grupo del grupo para proteger un grupo carboxi puede realizarse mediante un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento WO 02/092068 o un método similar y/o el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1999).  
 25 El grupo para proteger un grupo carboxi no está particularmente restringido y se puede hacer uso de uno arbitrario en la adición de los grupos anteriormente descritos siempre que se puedan retirar fácil y selectivamente.  
 30

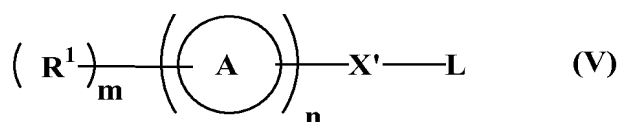
35 (2) Se puede preparar un compuesto representado por la fórmula (I-D) sometiendo un compuesto representado por la fórmula (II):



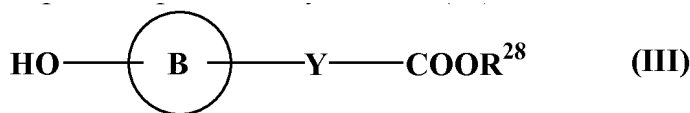
40 en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (IV):



45 en la que L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo (OMs), toluenosulfonilo (OTs), trifluorometanosulfonilo (OTf), alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo o hidroxisulfonilo; y otros símbolos que tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; o un compuesto representado por la fórmula (V):

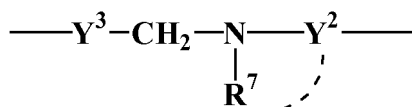


en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (III):

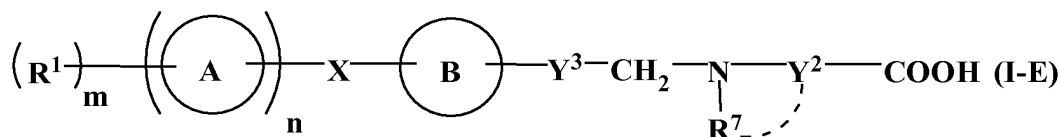


en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; respectivamente para eterificar las reacciones, seguido de una retirada del grupo protector, si es necesario. Estas reacciones eterificantes, que se han conocido públicamente, se llevan a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, metil t-butil éter, etc.) en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos. la retirada del grupo protector puede realizarse mediante un método similar a los descritos anteriormente.

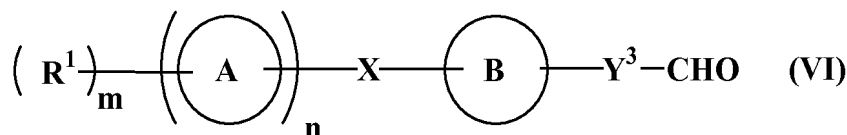
Entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), un compuesto en el que Y representa:



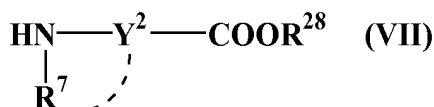
en el que Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> representan cada uno independientemente un enlace o un separador que tiene 1 a 8 átomos en su cadena principal (con la condición de que la suma de átomos en su cadena principal de Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> no exceda de 8); y R<sup>7</sup> que representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente o un átomo en el separador representado por Y<sup>2</sup> puede tomarse junto con R<sup>7</sup> para formar un grupo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-E):



en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; se puede preparar un compuesto representado por la fórmula (VI):



en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula (VII):



en el que todos los símbolos tienen los mismos significados como se ha descrito anteriormente; mediante una reacción de aminación reductora, seguido de una retirada del grupo protector, si es necesario. Esta reacción de aminación reductora, que ha sido públicamente conocida, se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos a una temperatura de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (N,N-dimetilformamida, diclorometano,

etc. tanto solo como en un disolvente mixto que comprende dos o más de estos disolventes a una tasa de mezcla arbitraria) en presencia o ausencia de un ácido orgánico (ácido acético, etc.) o en presencia o ausencia de una base orgánica (trietilamina, hidrogenocarbonato sódico, etc.) con el uso de un agente reductor (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, tetrabutilamonio borohidruro, etc.). la retirada del grupo protector puede realizarse mediante un método similar a los descritos anteriormente.

Los compuestos representados por las fórmulas (II) a (VII) que se usan como los materiales de partida en la presente invención son tanto públicamente conocidos per se como puede prepararse fácilmente mediante método públicamente conocidos.

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

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

Aplicación a productos farmacéuticos:

Los compuestos que tienen una capacidad de unirse a un receptor de S1P (en concreto, EDG-6, preferiblemente EDG-1 y EDG- 6) son útiles como inmunosupresores. La manera de unirse a EDG-1 es preferentemente una acción agonista.

Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula (I-S-7a), las sales de los mismos, o los solvatos de los mismos son compuestos que tienen capacidad para unirse a EDG-6 y mostrar una acción farmacológica prolongada. Por tanto, son útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos, en particular, para seres humanos para rechazo en el trasplante, el rechazo de un órgano trasplantado, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, angina, apoplejía, lesión traumática, enfermedades genéticas y similares.

Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista contra EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y una acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos para rechazo en el trasplante, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y similares.

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) en la presente invención o una combinación de preparación del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-S-7a) y uno o varios fármacos se utiliza para el fin anteriormente descrito, normalmente se puede administrar por vía sistémica o local, habitualmente mediante administración oral o parenteral. Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, edad, peso corporal, síntoma, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. En los adultos humanos, las dosis por persona son generalmente de 1 ng a 100 mg, mediante administración oral, hasta varias veces al día, y de 0,1 ng a 100 mg mediante administración parenteral,, hasta varias veces al día o administración continua de 1 a 24 horas al día de la vena. Tal como se ha descrito anteriormente, las dosis a usar dependen de varias condiciones. Por tanto, hay casos en los que se pueden usar dosis inferiores o superiores a los intervalos especificados anteriormente.

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) en la presente invención o una combinación de preparación del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) y uno o varios fármacos se administran, se utilizan en forma de un sólido para administración oral, formas líquidas para administración oral, inyecciones, linimentos, supositorios, colirios o inhaladores para su administración parenteral o similar.

Las formas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas. Los comprimidos incluyen comprimidos sublinguales, comprimidos adhesivos bucales, comprimidos de disgregación bucal rápida y/o similares. También, en dichas formas sólidas, uno, dos o más de principios activos se pueden mezclar con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona o metasilicato aluminato de magnesio), un disgregante (tal como glicolato de calcio celulosa), lubricantes (tal como estearato de magnesio), un agente estabilizante, y un adyuvante de solución (tal como ácido glutámico o ácido aspártico) y prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las formas sólidas pueden, si se desea, recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato), o revestirse con dos o más películas. Además, el

recubrimiento puede incluir introducción en cápsulas de materiales absorbibles, tales como gelatina.

Los comprimidos sublinguales se producen de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se utilizan tras realizar preparaciones farmacéuticas como es habitual en la técnica por mezclado con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa glicolato de calcio, etc.), un lubricante (tal como magnesio estearato, etc.), un agente de hinchamiento (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma de xantano, goma guar, etc.), un adyuvante de hinchamiento (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. También, si es necesario, se pueden recubrir con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o revestirse con dos o más películas. Además, si es necesario, un conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares como agentes aditivos generalmente utilizados también se pueden añadir al anterior.

Los comprimidos adhesivos bucales se producen de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se utilizan tras realizar preparaciones farmacéuticas como es habitual en la técnica por mezclado con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa glicolato de calcio, etc.), un lubricante (tal como magnesio estearato, etc.), un agente adhesivo (tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma de xantano, goma guar, etc.), un adyuvante adhesivo (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. También, si es necesario, se pueden recubrir con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o revestirse con dos o más capas. Además, si es necesario, un conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares como agentes aditivos generalmente utilizados también se pueden añadir al anterior.

Los comprimidos bucales de disgregación rápida se producen de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se utilizan tal cual o después de convertirlos en preparaciones farmacéuticas como es habitual en la técnica por mezclado de los principios activos, preparados por revistiendo el material pulverulento o las partículas de material granulado con un agente de revestimiento adecuado (tal como etil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de acrilato-metacrilato, etc.) y un plastificante (tal como polietilenglicol, citrato de trietilo, etc.), con un vehículo (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal, almidón, etc.), un aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), un disgregante (tal como almidón, L-hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa glicolato de calcio, etc.), un lubricante (tal como magnesio estearato, etc.), un adyuvante de dispersión (tal como glucosa, fructosa, manitol, xilitol, eritritol, maltosa, trehalosa, fosfato, citrato, silicato, glicina, ácido glutámico, arginina, etc.), un agente estabilizante, un agente solubilizante (tal como polietilenglicol, propilenglicol, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), un agente aromatizante (tal como naranja, fresa, menta, limón, vainilla, etc.) y similares. También, si es necesario, se pueden recubrir con un agente de revestimiento (tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o revestirse con dos o más capas. Además, si es necesario, un conservante, un antioxidante, un colorante, un edulcorante y similares como agentes aditivos generalmente utilizados también se pueden añadir al anterior.

Las formas líquidas para administración oral incluyen soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En dichas formas, uno, se pueden disolver dos o más principios activos se pueden disolver, suspender o emulsionar en uno o varios diluyentes habitualmente utilizados en la técnica (tal como agua purificada, etanol, o una mezcla de los mismos). Además, tales formas líquidas también pueden comprender aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, aroma, conservantes o agentes tampón.

El agente para administración parenteral puede estar en la forma de, por ejemplo, pomada, gel, crema, compresa húmeda, pasta, linimento, nebulización, inhalador, pulverización, colirios, sobrecitos o similares. Cada uno de estos agentes contiene uno o más principios activos y se preparan por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación.

La pomada se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se trituran o disuelven en una base para preparar dicha pomada. La pomada base se selecciona entre materiales conocidos o habitualmente utilizados. En cierto detalle, ácido alifático superior o éster de ácido alifático superior (por ejemplo, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster del ácido mirístico, éster del ácido palmítico, éster del ácido esteárico, éster del ácido oleico), cera (por ejemplo, cera de abeja,

espermaceti, cerasina), agente tensioactivo (por ejemplo, éster del ácido polioxietilenoalquileterfosfórico), alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico alcohol setoestearílico), aceite de silicona (por ejemplo, dimetil polisiloxano), hidrocarburo (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceite vegetal, (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), agua, acelerador de la absorción y preventivo del prurito que se pueden utilizar en solitario en premezcla de dos o más de los mismos. La base puede comprender además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

El gel se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se disuelven en una base para preparar dicha pomada. El gel base se selecciona entre materiales conocidos o habitualmente utilizados. Por ejemplo, alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), agente gelificante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa), agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina), agente tensioactivo (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), goma, agua, acelerador de la absorción y preventivo del prurito que se utilizan en solitario en premezcla de dos o más de los mismos. El gel base puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

La crema se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se disuelven en una base para preparar dicha crema. La crema base se selecciona entre materiales conocidos o habitualmente utilizados. Por ejemplo, éster de ácido alifático inferior, alcohol inferior, hidrocarburo, alcohol polivalente (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol), alcohol superior (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol), emulsionante (por ejemplo, éter alquílico de polioxietileno, éster de ácido alifático), agua, acelerador de la absorción y preventivo del prurito que se utilizan en solitario en premezcla de dos o más de los mismos. La crema base puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

La compresa húmeda se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se disolvieron en una base para preparar una mezcla amasada que después se disemina sobre un soporte para preparar dicha compresa húmeda. La base de la compresa húmeda se selecciona entre materiales conocidos o habitualmente utilizados. Por ejemplo, agente espesante (por ejemplo, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa), agente humectante (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol), carga (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio), agua, adyuvante de disolución, espesante y preventivo del prurito que se pueden utilizar en solitario en premezcla de dos o más de los mismos. La base de compresa húmeda puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

El agente de empastado se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno o más principios activos se disolvieron en una base para preparar una mezcla amasada que después se disemina sobre un soporte para preparar dicho agente de empastado. El agente de empastado base se selecciona entre materiales conocidos o habitualmente utilizados. Por ejemplo, polímero base, grasa y aceite, ácido alifático superior, espesante y preventivo del prurito que se pueden utilizar en solitario en premezcla de dos o más de los mismos. El agente de empastado base puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

El linimento se prepara por cualquier método conocido o habitualmente utilizado en formulación. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol), ácido alifático superior, glicerina, jabón, emulsionante, agente de suspensión, *etc.*, solos o en combinación de dos o más de los mismos, para preparar dicho linimento. El linimento puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume, *etc.*

El nebulizador, inhalador, pulverizador y aerosol pueden comprender, cada uno de ellos, un estabilizante tal como hidrogenosulfito de sodio y un tampón capaz de proporcionar isotonicidad tal como un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico). Para el proceso de preparación del pulverizador, se pueden citar las patentes de Estados Unidos 2.868.691 y 3.095.355.

La inyección para administración parenteral puede estar en forma de solución, suspensión, emulsión o agente inyectable sólido que se van a disolver o suspender en un disolvente durante el uso. La inyección se prepara por disolución, suspensión o emulsión de uno, dos o más principios activos en un disolvente. Como dicho disolvente se puede usar agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, alcohol tales como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, *etc.*, individualmente o en combinación. La inyección puede comprender también un estabilizante, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polysolvate 80 (nombre comercial)), un agente de suspensión, un emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante, *etc.* La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara según un proceso aséptico. Como alternativa, Un agente sólido aséptico como un producto criodesecado que se ha preparado anteriormente se puede convertir en aséptico o disolverse en agua destilada para inyección u otros disolvente antes de su uso.

Los colirios para administración parenteral pueden estar en forma de un líquido, suspensión, emulsión o pomada o

pueden disolverse en un disolvente durante el uso. Estos colirios se preparan mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, uno, dos o más principios activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un disolvente. Como tal disolvente para colirios se puede utilizar agua purificada esterilizada, suero salino, y otros disolventes acuosos o no acuosos (por ejemplo, aceite vegetal), individualmente o en combinación. Los colirios pueden comprender un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada), un agente tamponante (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato sódico), un tensioactivo (por ejemplo, Polysolvate 80 (nombre comercial), polioxil estearato 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno), un estabilizante (citrato de sodio, edetato de sodio), un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), *etc.* adecuadamente seleccionado en caso necesario. Los colirios se esterilizan en la etapa final o se prepara según un proceso aséptico. Como alternativa, un agente sólido aséptico como un producto criodesecado que se ha preparado anteriormente se puede convertir en aséptico o disolverse en agua destilada para inyección u otros disolvente antes de su uso.

El inhalador para administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación se puede disolver o suspender en agua u otro medio adecuado durante el uso. Estos inhaladores se preparan por cualquier método conocido. Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales debidamente seleccionados a partir de conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), colorantes, agentes tamponantes (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato sódico), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), acelerantes de la absorción, *etc.* según sea necesario.

El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales debidamente seleccionados a partir de agentes de deslizamiento (por ejemplo, ácido esteárico y sales del mismo), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrinadextrin), vehículos (por ejemplo, lactosa, celulosa), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), acelerantes de la absorción, *etc.*, si es necesario.

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

Otros ejemplos de la composición para su administración por vía oral incluyen la medicación sublingual para administración sublingual, supositorios para la administración por vía rectal y pesarios para la administración vaginal, preparados según una formulación habitual que comprende uno o más principios activos.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7a) se puede administrar en forma de una preparación combinada al combinarse con otros productos farmacéuticos con el fin de

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

La preparación combinada del compuesto de la presente invención de fórmula (I) con otros productos farmacéuticos se puede administrar en forma de un agente compuesto en el que ambos componentes se componen en una preparación o pueden estar en una forma en que se administran mediante preparaciones independientes. El caso de la administración mediante preparaciones independientes incluye la administración simultánea y administraciones con diferencia de tiempo. En el caso de administraciones con diferencia de tiempo, el compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7a) se puede administrar en primer lugar, seguido por la administración del otro producto farmacéutico o el otro producto farmacéutico se puede administrar en primer lugar, seguido de la administración del compuesto de la presente invención de fórmula (I-S-7a). Los métodos de cada administración son iguales o diferentes.

La preparación combinada con otros productos farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención no está limitado a las ejemplificadas en la presente invención. También, La preparación combinada con otros productos farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención, no solamente los que se han descubierto hasta la fecha, sino también los que se descubrirán en el futuro sobre la base de los mecanismos anteriormente descritos, están incluidos.

Las enfermedades contra las que los fármacos combinados que se han descrito anteriormente tienen efectos preventivos y/o terapéuticos no están especialmente restringidas. En concreto, pueden ser enfermedades en las que los efectos preventivos y/o terapéuticos de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-S-7a) se pueden complementar y/o potenciar. Por ejemplo, otros inmunosupresores, antibióticos, *etc.* se pueden citar como fármacos a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre el rechazo de trasplante donde es aplicable un agonista de EDG-6. Los esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sustancias antirreumáticas modificadores de la enfermedad (DMARD, fármacos antirreumáticos de acción lenta), otros inmunosupresores, inhibidores de linfocitos T, preparaciones de enzimas antiinflamatorias, agentes protectores del cartilago, prostaglandinas, inhibidores de la prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-6 (incluidas preparaciones de proteínas tal como un anticuerpo dirigido contra el receptor de IL-6),

- inhibidores de TN- $\alpha$  (incluidas preparaciones de proteínas tales como un anticuerpo dirigido contra TNF- $\alpha$ ), agonistas de interferón- $\gamma$ , inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la metaloproteínasa y similares se pueden citar como fármacos a utilizar en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias. Los agonistas de EDG-6 se pueden usar junto con los anteriores. En lo que respecta a los fármacos a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre las enfermedades alérgicas, los ejemplos de fármacos a utilizar para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la dermatitis atópica incluyen inmunosupresores, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, fármacos antihistamínicos, preparaciones de forskolina, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimulante del receptor cannabinoide-2 y similares.
- Los ejemplos de inmunodepresores incluyen azatioprina (nombre comercial: IMULAN y AZANIN), mizoribina (nombre comercial: BREDININ), metotrexato (nombre comercial: METHOTREXATE, RHEUMATREX), micofenolato de mofetilo (nombre comercial: CELLCEPT), ciclofosfamida (nombre comercial: ENDOXAN P), ciclosporina A (nombre comercial: NEORAL, SANDIMMUN), tacrolimus (FK506, nombre comercial: PROGRAF), sirolimus (RAPAMYCIN), everolimus (nombre comercial: CERTICAN), prednisolona (nombre comercial: PREDONIN), metilprednisolona (nombre comercial: MEDROL), ortoclona OKT3 (nombre comercial: MUROMONAB CD3), globulina contra linfocitos humanos (ALG, nombre comercial: ALBULIN), deoxispergualina (DSG, gusperimus clorhidrato, nombre comercial: SPANIDIN) y similares.
- Los ejemplos de antibióticos incluyen cefuroxima sodio, trihidrato de meropenem, netilmicina sulfato, sisomicina sulfato, cefitibuteno, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, astromicina sulfato, o clorhidrato cefetamet pivoxilo, *etc.*
- Los ejemplos de antibióticos como inhalante incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, astromicina sulfato, o clorhidrato cefetamet pivoxilo, *etc.*
- Respecto del esteroide, en el caso de preparaciones externas, los ejemplos incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de mometasona, dipropionato de betametasona, propionato butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato butirato de hidrocortisona, propionato de deprodona, acetato valerato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, propionato de beclometasona, acetónida de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de aclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, dipropionato de beclometasona, fludrocortida y similares. Los ejemplos de medicinas internas e inyecciones incluyen 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, acetónida de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona y similares. Los ejemplos de inhalaciones incluyen dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, prasterona sulfato de sodio, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, metilprednisolona succinato de sodio y similares.
- Los ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropil azuleno, bufexamac, felbinac, diclofenaco, tolmetina sódica, clinorilo, fenbufeno, napmetona, proglumetacina, indometacina farnesil, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, napagel en crema, eprizol, triamida clorhidrato, tinoridina clorhidrato, emorfazona, sulpirina, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipyo N, Sorbon, antipiréticos del sistema de la pirina, acetaminógeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, formulación de simétrido, y antipiréticos del sistema de la antipirina, *etc.*
- Los ejemplos de fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD, fármaco antirreumático de acción lenta) incluyen, por ejemplo, tioglucosa oro, aurotiomalato de sodio, auranofina, actarit, preparaciones de D-penicilamina, lobenzarit disódico, bucilamina, hidroxicloroquina, salazosulfapiridina, metotrexato y leflunomida, *etc.*
- Los ejemplos de preparaciones de enzima antiinflamatoria incluyen, por ejemplo, cloruro de lisozima, bromelina, pronasa, serrapeptasa, o estreptoquinasa-estreptodornasa, *etc.*
- Ejemplos de agentes condroprotectores incluyen, por ejemplo, hialuronato de sodio, glucosamina, sulfato de condroitina y polisulfato de glucosaminoglicano, *etc.*
- Los ejemplos de prostaglandinas (denominadas a partir de ahora en el presente documento como "PG") incluyen



agonistas de los receptores de PG, y antagonistas del receptor PG, *etc.* Los ejemplos de receptores de PG incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), receptores de PGD (DP, CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI (IP), o receptores de TX (TP), *etc.*

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

10 Los ejemplos de inhibidores de IL-1 (incluidas preparaciones de proteínas tales como antagonistas del receptor de IL-1) incluyen, por ejemplo, anakinra, *etc.*

Los ejemplos de inhibidores de IL-6 (incluidas preparaciones de proteínas tales como anticuerpos del receptor de IL-6) incluyen, por ejemplo, MRA, *etc.*

15 Los ejemplos de inhibidores de TNF- $\alpha$  (incluidas preparaciones de proteínas tales como anticuerpos dirigidos contra TNF- $\alpha$ ) incluyen, por ejemplo, infliximab, adalimumab, etanercept, *etc.*

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

Los ejemplos de inhibidores de la liberación de mediadores incluyen tranilast, cromoglicato de sodio, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, y pemilolast sodio, *etc.*

25 Los ejemplos de antihistaminas incluyen fumarato de kentotifeno, 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 y acirbastina, *etc.*

30 Toxicidad:

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

35 Efecto de la presente invención:

Los compuestos que tienen una capacidad de unirse a un receptor de S1P (en concreto, EDG-6, preferiblemente EDG-1 y EDG-6) son útiles como inmunosupresores.

40 Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula (I-S-7a), las sales de los mismos, solvatos de los mismos o profármacos de los mismos son compuestos que tienen la capacidad de unirse a EDG-6 y presentan una acción farmacológica prolongada. Por tanto, son útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos, en particular, para seres humanos para rechazo en el trasplante, el rechazo de un órgano trasplantado, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, arteriosclerosis, enfermedades asociadas con la infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

50 Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista contra EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y una acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos para rechazo en el trasplante, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y similares.

55 Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá más detalle en los siguientes Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no debe considerarse como restringida a los mismos. En lo que respecta a la separación cromatográficas o TLC, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elución o un disolvente de revelado utilizado y la relación se expresa en volumen. La solución de amoniaco acuoso usada en la TLC es una solución acuosa de amoniaco al 28 % comercial. En lo que respecta a la RMN, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente para la medición. A menos que se indique otra cosa, la EM se realizó con el método IEN (ionización por electropulverización) y solamente se detectaron los iones catiónicos (pos.).

65 La nomenclatura de los compuestos en la presente invención, se realizó mediante un sistema informatizado para

nombrar un compuesto generalmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC tal como ACD/Nombre (nombre comercial registrado, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.) o ACD/Name Batch (nombre comercial registrado, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.), o de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC.

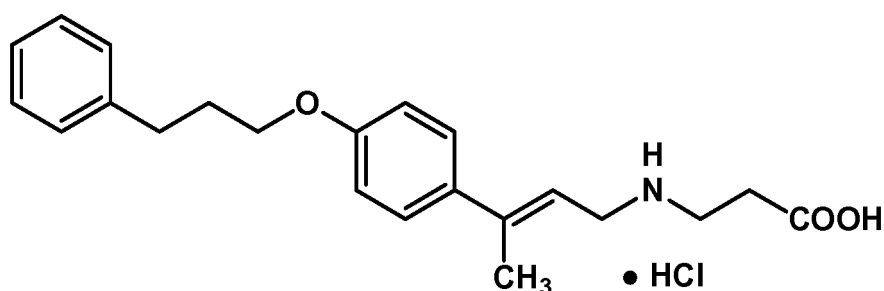
5

### Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

#### 10 Ejemplo de preparación 29

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



15

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

20

25

Punto de fusión: 181-186 °C;

TLC: Rf 0,19 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

30

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,39 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,11-7,28 (m, 5H), 6,88 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 5,77 (tq, J = 7,50, 1,50 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,50Hz, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 4H), 2,15 (d, J = 1,50Hz, 3H), 2,00-2,11 (m, 2H).

#### 35 Ejemplos 29(3)

35

El procedimiento del Ejemplo de preparación 29 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el correspondiente compuesto de aldehído como sustituto del (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal y el correspondiente compuesto de amina para proporcionar de esta forma los compuestos de la invención que se muestran a continuación.

40

#### Ejemplo 29(3)

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

45

TLC: Rf 0,14 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,03-7,39 (m, 6H), 6,64-6,82 (m, 2H), 4,20-4,48 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92-4,06 (m, 2H), 3,57-3,82 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 2,61-2,79 (m, 4H), 2,17-2,29 (m, 5H), 1,72-1,83 (m, 4H);

Punto de fusión: 121-122 °C.

50

#### Ejemplos 31-22, 39, 44, 46-51,53-78, 80-94

El procedimiento del Ejemplo de preparación 29 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el correspondiente compuesto de amina como sustituto de β-alanina y el correspondiente compuesto de aldehído como sustituto de (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal para obtener de esta forma un compuesto de la invención que tiene las siguientes propiedades físicas.

55

**Ejemplo 31-22**

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

- 5 TLC: Rf 0,11 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,75-1,80 (m, 4H), 2,27 (t, J = 8,00Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,82 (t, J = 8,00Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 4H), 4,16-4,46 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H); Punto de fusión: 152-155 °C.

10

**Ejemplo 31-39**

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

- 15 TLC: Rf 0,20 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 5H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,67-3,78 (m, 1H), 2,69-2,83 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,01-2,11 (m, 2H).

**Ejemplo 31-44**

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

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

**Ejemplo 31-46**

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

- 35 TLC: Rf 0,22 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,50Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,18-4,48 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,61-1,82 (m, 7H), 1,11-1,39 (m, 6H), 0,83-1,00 (m, 2H);

Punto de fusión: 160-163 °C.

40

**Ejemplo 31-47**

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

- 45 TLC: Rf 0,31 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 4H), 6,75 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,17-4,48 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 4H), 2,19-2,29 (m, 8H), 1,97-2,09 (m, 2H).

**Ejemplo 31-48**

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

- 55 TLC: Rf 0,30 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,56 (d, J = 8,00Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,00Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,17-4,49 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,50Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,05-2,15 (m, 2H).

**Ejemplo 31-49**

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

- 65 TLC: Rf 0,30 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,25-7,38 (m, 3H), 7,13-7,24 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H),

2,20-2,29 (m, 5H), 2,02-2,13 (m, 2H).

#### Ejemplo 31-50

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

TLC: Rf 0,30 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,19-4,46 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,65-3,78 (m, 1H), 2,83 (t, J = 7,50Hz, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 2,00-2,11 (m, 2H);

Punto de fusión: 133-135 °C.

#### Ejemplo 31-51

15 Clorhidrato del ácido 1-({1-cloro-6-(4-fenilbutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil}metil)-3-azetidincarboxílico:

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,56 (d, J = 8,60Hz, 1H), 7,06-7,35 (m, 5H), 6,63-6,88 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,22-4,59 (m, 4H), 3,94-4,06 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 1H), 2,84 (t, J = 8,40Hz, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,20Hz, 2H), 1,67-1,90 (m, 4H).

#### Ejemplo 31-53

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,50, 5,50Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,50Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 2H);

Punto de fusión: 135-137 °C.

#### Ejemplo 31-54 (Referencia)

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

TLC: Rf 0,27 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,50Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,20-4,46 (m, 4H), 4,13-4,19 (m, 4H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,00Hz, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,30 (s, 9H).

#### Ejemplo 31-55

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

TLC: Rf 0,28 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,58-7,64 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,00Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,00Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,50Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,21-4,44 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 5H).

#### Ejemplo 31-56

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

TLC: Rf 0,17 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30-7,37 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,6Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6Hz, 1H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 2H).

#### Ejemplo 31-57

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,82 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,6, 2,6Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,6Hz, 1H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,67-2,76

(m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 31-58

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

TLC: Rf 0,17 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,6Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6Hz, 1H), 4,18-4,44 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,23-1,53 (m, 10H), 0,84-0,95 (m, 3H).

#### Ejemplo 31-59

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

TLC: Rf 0,27 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,10-7,37 (m, 11H), 6,63-6,73 (m, 2H), 4,19-4,45 (m, 5H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, 2H);

Punto de fusión: 77-83 °C.

#### Ejemplo 31-60 (Referencia)

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

25 TLC: Rf 0,23 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,27-7,36 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,1, 2,7Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,7Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,21-4,43 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,8Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

Punto de fusión: 144-150 °C.

#### Ejemplo 31-61 (Referencia)

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,24-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,73-6,94 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,06-4,47 (m, 4H), 3,60-3,82 (m, 1H), 2,73 (t, J = 8,4Hz, 2H), 2,48 (d, J = 7,1Hz, 2H), 2,13-2,31 (m, 5H), 1,69-1,98 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

#### Ejemplo 31-62 (Referencia)

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,37-7,43 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,7Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,7Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,62-3,78 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

#### Ejemplo 31-63

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

TLC: Rf 0,22 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

55 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 8,6, 2,6Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,6Hz, 1H), 4,21-4,42 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H);

Punto de fusión: 160-165 °C.

#### Ejemplo 31-64 (Referencia)

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

TLC: Rf 0,17 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 20:5:1);

65 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,05-7,27 (m, 7H), 4,23-4,42 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,95 (t, J = 7,0Hz, 2H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,57-1,81 (m, 4H).

**Ejemplo 31-65**

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

- 5 TLC: Rf 0,32 (cloroformo: metanol: amoniacuoso = 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,81-7,91 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 8,50, 1,50Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,50Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,50Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,74 (t, J = 8,00Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H).

**10 Ejemplo 31-66 (Referencia)**

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

- 15 TLC: Rf 0,29 (cloroformo: metanol: amoniacuoso = 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,17 (d, J = 8,50Hz, 1H), 8,32-8,41 (m, 2H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,44 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,16-4,34 (m, 4H), 3,65-3,82 (m, 1H), 2,80 (t, J = 8,00Hz, 2H), 2,23-2,34 (m, 5H).

**20 Ejemplo 31-67 (Referencia)**

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

- 25 TLC: Rf 0,31 (cloroformo: metanol: amoniacuoso = 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,80-7,84 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,50Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,00Hz, 2H), 4,18-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,75 (t, J = 8,00Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H).

**Ejemplo 31-68**

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

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

**Ejemplo 31-69 (Referencia)**

- 40 Clorhidrato del ácido 1-[[6-(4-butilfenoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico:

- TLC: Rf 0,14 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,38 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,85-6,98 (m, 2H), 6,73-6,83 (m, 2H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,81 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,8Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,32 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,29-1,44 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 31-70 (Referencia)**

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

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

**55 Ejemplo 31-71 (Referencia)**

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

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

**Ejemplo 31-72**

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

TLC: Rf 0,28 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,37-7,45 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,50Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 16,00, 1,50 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 16,00, 5,50Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 5,50, 1,50Hz, 2H), 4,19-4,44 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 5H).

#### Ejemplo 31-73

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

TLC: Rf 0,28 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,00Hz, 1H), 6,84-6,98 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,20-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 2,81 (t, J = 7,50Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,00Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H), 2,01-2,12 (m, 2H);

Punto de fusión: 157-161 °C.

#### Ejemplo 31-74

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,2Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,4Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,19-4,42 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H);

Punto de fusión: 121-126 °C.

#### Ejemplo 31-75

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 2,6Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6Hz, 1H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 2H);

Punto de fusión: 132-136 °C.

#### Ejemplo 31-76 (Referencia)

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-7,37 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,8Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,8Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22-4,42 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,64 (c, J = 7,6Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6Hz, 3H).

#### Ejemplo 31-77

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,27-7,41 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,8Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,6Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,6Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,20-4,43 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,62-3,77 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,29 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 5H), 1,34-1,54 (m, 5H);

Punto de fusión: 154-158 °C.

#### Ejemplo 31-78

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

TLC: Rf 0,27 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:5:1);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34 (d, J = 8,60Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,56Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,56Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,09-4,54 (m, 4H), 3,96 (t, J = 6,13Hz, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,64-2,85 (m, 6H), 2,20 (t, J = 7,80Hz, 2H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,50Hz, 3H);

Punto de fusión: 102-105 °C.

#### Ejemplo 31-80

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

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

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,18-4,44 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,81 (t, J = 7,50Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 2H);  
Punto de fusión: 126-129 °C.

#### 10 Ejemplo 31-81

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

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

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,19-4,43 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 5H), 2,20-2,30 (m, 5H), 1,92-2,02 (m, 2H);  
Punto de fusión: 129-132 °C.

20

#### Ejemplo 31-82

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

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

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,97 (d, J = 7,00Hz, 2H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 2H), 2,78-2,99 (m, 3H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H).

30

#### Ejemplo 31-83

Clorhidrato del ácido 1-{{6-(benciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metoxi}-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}-3-azetidina-carboxílico:

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

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

40

#### Ejemplo 31-84

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

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

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

50

#### Ejemplo 31-85

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

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

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

60

#### Ejemplo 31-86

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

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

- 65 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,60Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,74Hz, 1H),



6,71 (d,  $J = 2,74\text{Hz}$ , 1H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,96 (t,  $J = 6,13\text{Hz}$ , 2H), 3,34-3,51 (m, 1H), 2,79 (t,  $J = 7,87\text{Hz}$ , 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 2H);  
Punto de fusión: 151-153 °C.

5 **Ejemplo 31-87**

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

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

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,23\text{Hz}$ , 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,42\text{Hz}$ , 1H), 7,14 (dd,  $J = 8,23, 2,20\text{Hz}$ , 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,42, 2,65\text{Hz}$ , 1H), 6,70 (d,  $J = 2,65\text{Hz}$ , 1H), 4,06-4,25 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (t,  $J = 6,13\text{Hz}$ , 2H), 3,33-3,47 (m, 1H), 2,79 (t,  $J = 8,05\text{Hz}$ , 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H); Punto de fusión: 74-81 °C.

15 **Ejemplo 31-88 (Referencia)**

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

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

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,42\text{Hz}$ , 1H), 7,19 (d,  $J = 7,80\text{Hz}$ , 2H), 7,12 (d,  $J = 7,80\text{Hz}$ , 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,42, 2,56\text{Hz}$ , 1H), 6,71 (d,  $J = 2,56\text{Hz}$ , 1H), 4,07-4,27 (m, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,01 (t,  $J = 6,86\text{Hz}$ , 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,60 (c,  $J = 7,75\text{Hz}$ , 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,20 (t,  $J = 7,68\text{Hz}$ , 3H);  
Punto de fusión: 158-163 °C.

25 **Ejemplo 31-89 (Referencia)**

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

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

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,42\text{Hz}$ , 1H), 7,20 (d,  $J = 8,24\text{Hz}$ , 2H), 7,15 (d,  $J = 8,24\text{Hz}$ , 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,42, 2,65\text{Hz}$ , 1H), 6,71 (d,  $J = 2,65\text{Hz}$ , 1H), 4,10-4,27 (m, 6H), 4,07 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,01 (t,  $J = 6,86\text{Hz}$ , 2H), 2,77-2,93 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,22 (d,  $J = 6,95\text{ Hz}$ , 6H);  
Punto de fusión: 148-152 °C.

35 **Ejemplo 31-90 (Referencia)**

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

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

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,28-7,40 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,76 (dd,  $J = 8,60, 2,75\text{Hz}$ , 1H), 6,71 (d,  $J = 2,75\text{Hz}$ , 1H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (t,  $J = 6,13\text{Hz}$ , 2H), 3,35-3,52 (m, 1H), 2,84 (t,  $J = 7,86\text{Hz}$ , 2H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16-2,31 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 2H);  
Punto de fusión: 136-139 °C.

45 **Ejemplo 31-91**

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

TLC: Rf 0,30 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,10-7,34 (m, 6H), 6,68 (dd,  $J = 8,50, 2,50\text{ Hz}$ , 1H), 6,64 (d,  $J = 2,50\text{Hz}$ , 1H), 4,18-4,46 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,65-3,94 (m, 3H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,93-2,12 (m, 2H), 1,30 (d,  $J = 7,00\text{Hz}$ , 3H);  
Punto de fusión: 127-133 °C.

55 **Ejemplo 31-92**

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

TLC: Rf 0,30 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

60 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,50\text{Hz}$ , 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 6,75 (dd,  $J = 8,50, 2,50\text{ Hz}$ , 1H), 6,70 (d,  $J = 2,50\text{Hz}$ , 1H), 4,36-4,48 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,65-3,86 (m, 3H), 2,84 (dd,  $J = 13,00, 6,50\text{Hz}$ , 1H), 2,73 (t,  $J = 8,00\text{Hz}$ , 2H), 2,55 (dd,  $J = 13,00, 7,50\text{Hz}$ , 1H), 2,15-2,29 (m, 6H), 1,01 (d,  $J = 7,00\text{Hz}$ , 3H);  
Punto de fusión: 105-110 °C.

65

**Ejemplo 31-93**

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

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

**10 Ejemplo 31-94 (Referencia)**

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

TLC: Rf 0,18 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1);

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,19-7,29 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,9Hz, 2H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,37 (c, J = 6,4Hz, 1H), 4,18-4,40 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,43 (d, J = 7,1Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,4Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

**20 Ejemplos 37-01 a 37-31**

El procedimiento del Ejemplo de preparación 29 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el correspondiente compuesto de amina como sustituto de β-alanina y el correspondiente compuesto de aldehído como sustituto de (2E)-3-[4-(3-fenilpropoxi)fenil]but-2-enal para obtener de esta forma compuestos de la invención que tienen las siguientes propiedades físicas.

**Ejemplo 37-01**

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

- 30 TLC: Rf 0,26 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,04-7,16 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 8,60, 2,74 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,11-4,28 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,90-4,08 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,86-2,02 (m, 1H), 1,44-1,64 (m, 1H), 1,03 (t, J = 6,68 Hz, 2H);  
 35 Punto de fusión: 70-84 °C.

**Ejemplo 37-02**

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

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

**Ejemplo 37-03 (Referencia)**

Ácido 1-([1-metil-6-(quinolin-7-ilmetoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidina-3-carboxílico

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

**Ejemplo 37-04**

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

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

**Ejemplo 37-05**

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

TLC: Rf 0,18 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 50:10:1);

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,13-4,26 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,18-2,29 (m, 5H), 1,99-2,14 (m, 2H);  
Punto de fusión: 125-127 °C.

#### 10 Ejemplo 37-06

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

TLC: Rf 0,17 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 50:10:1);

- 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12-4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 4H), 2,15-2,28 (m, 11H), 1,89-2,09 (m, 2H);  
Punto de fusión: 167-172 °C.

#### 20 Ejemplo 37-07

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

TLC: Rf 0,31 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso= 80:20:4);

- 25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,11-4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (d, J = 6,50Hz, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 16,00, 5,00Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,70-2,77 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 16,00, 10,50Hz, 1H), 2,19-2,28 (m, 6H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H).

#### 30 Ejemplo 37-08

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

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

- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,63-7,73 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,00Hz, 2H), 7,28 (t, J = 9,00Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,50Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,13-3,56 (m, 7H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

#### Ejemplo 37-09

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

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

- 45 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,25-7,32 (m, 5H), 6,99 (t, J = 9,00Hz, 4H), 6,69 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,50Hz, 1H), 4,14-4,31 (m, 5H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,00Hz, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 5H).

#### Ejemplo 37-10

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

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

- 55 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,12-4,26 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,63 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,17-2,28 (m, 5H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 2H);  
Punto de fusión: 129-133 °C.

#### Ejemplo 37-11

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

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

- 65 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,64 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,23, 2,56 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,23, 2,74 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,09-4,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,98-2,14 (m, 2H);  
Punto de fusión: 127-128 °C.

**Ejemplo 37-12**

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

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

10

**Ejemplo 37-13**

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

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

20

**Ejemplo 37-14**

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

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

30

**Ejemplo 37-15**

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

- 35 TLC: Rf 0,29 (cloroformo: metanol: amoniacu acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45-7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 10,43 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,33-3,50 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 5H), 2,00-2,13 (m, 2H).

**Ejemplo 37-16**

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

- 45 TLC: Rf 0,26 (cloroformo: metanol: amoniacu acuoso= 80:20:4);  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,48 (dd, J = 8,60, 5,49 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,24, 2,65 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,60, 2,56 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,56 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,16-2,32 (m, 5H), 1,93-2,13 (m, 2H);  
 Punto de fusión: 126-128 °C.

**Ejemplo 37-17**

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

- 55 TLC: Rf 0,25 (cloroformo: metanol: amoniacu acuoso= 80:20:4); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,09-7,30 (m, 3H), 6,65-6,75 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,09-3,22 (m, 5H), 2,78 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 5H);  
 Punto de fusión: 151-155 °C.

**Ejemplo 37-18**

60

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

- 65 TLC: Rf 0,29 (cloroformo: metanol: amoniacu acuoso= 80:20:4); δ  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,93-7,03 (dd, J = 9,00, 7,00 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 8,42, 2,74 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,33-3,51 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,72 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 2,17-2,29 (m, 5H), 1,98-2,13 (m, 2H);

Punto de fusión: 140-144 °C.

#### Ejemplo 37-19

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,60, 2,84 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,84 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,85 Hz, 2H), 3,35-3,49 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,69-

10 2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,17-2,28 (m, 5H), 1,81-1,98 (m, 2H);

Punto de fusión: 144-146 °C.

#### Ejemplo 37-20

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

TLC: Rf 0,25 (cloroformo: metanol: amoniaco acuoso= 80:20:4);

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,27-7,34 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,51, 2,65 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,11-4,27 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 4H), 2,20-2,29 (m, 5H),

20 1,98-2,10 (m, 2H);

Punto de fusión: 118-119 °C.

#### Ejemplo 37-21

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30-7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 10,43, 2,01 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,96, 2,01 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,65 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 4,10-4,26 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,36-3,50

30 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 5H), 1,99-2,12 (m, 2H);

Punto de fusión: 126-128 °C.

#### Ejemplo 37-22

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,42, 2,47 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,47 Hz, 1H), 4,10-4,27 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H),

40 2,78-2,87 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 2H), 2,15-2,32 (m, 5H), 1,96-2,12 (m, 2H);

Punto de fusión: 160-162 °C.

#### Ejemplo 37-23

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

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

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,60, 2,38 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 4,20-4,45 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,04 Hz, 2H), 3,59-3,78 (m, 1H),

50 2,88 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 5H), 2,00-2,14 (m, 2H);

Punto de fusión: 120-124 °C.

#### Ejemplo 37-24

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

TLC: Rf 0,17 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1)

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,26-7,36 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,78, 2,74 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,42, 2,74 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,40, 2,38 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 4,21-4,41 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,13 Hz, 2H), 3,62-3,77

60 (m, 1H), 2,91 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 5H), 2,00-2,12 (m, 2H);

Punto de fusión: 125-127 °C.

65 **Ejemplo 37-25**

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

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

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,35 (td, J = 9,01, 4,94 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 9,01, 4,67 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 6,65-6,72 (m, 2H), 3,97 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 5H), 2,86-2,97 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 5H); Punto de fusión: 156-159 °C.

#### Ejemplo 37-26

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

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

15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,00, 8,00 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,07 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 2,84 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 5H), 1,97-2,08 (m, 2H);  
Punto de fusión: 159-162 °C.

#### Ejemplo 37-27

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

TLC: Rf 0,19 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1)

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,03-7,26 (m, 5H), 6,70-6,85 (m, 2H), 4,20-4,50 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,67-2,81 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 5H), 1,01 (s, 6H);  
Punto de fusión: 124-127 °C.

#### Ejemplo 37-28

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

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

#### Ejemplo 37-29

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

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

40 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,14-4,25 (m, 4H), 4,07-4,14 (m, 4H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,69-3,01 (m, 4H), 2,19-2,39 (m, 7H), 1,71-1,91 (m, 2H);  
Punto de fusión: 163-167 °C.

#### Ejemplo 37-30

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

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

50 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,50, 5,00 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,00, 2,50 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 4,05-4,24 (m, 8H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,69-3,02 (m, 4H), 2,19-2,43 (m, 7H), 1,76-1,92 (m, 2H);  
Punto de fusión: 149-153 °C.

#### Ejemplo 37-31 (Referencia)

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

TLC: Rf 0,19 (n-butanol: ácido acético: agua = 20:4:1)

60 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 6,99-7,10 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 4,24-4,46 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 3,53-3,86 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 4H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,41 (d, J = 7,14 Hz, 2H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,68-1,90 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,77 Hz, 6H);  
Punto de fusión: 154-157 °C.

#### Ejemplo de referencia 01

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

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

**Ejemplo de referencia 02**

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

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

**Ejemplo de referencia 03**

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

A oxiclorigenol (26,7 g), se añadió N,N-dimetilformamida (60 ml) gota a gota a 0 °C, seguido de agitación durante 20 minutos. A continuación, una solución del compuesto (24,8 g) preparado en el Ejemplo de referencia 02 en diclorometano (60 ml) se añadió lentamente gota a gota al anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se vertió en hielo y después se dejó reposar un momento. A continuación, la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1:2). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El sólido así obtenido se lavó con *terc*-butil metil éter para obtener de esta forma el compuesto del título (19,9 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,50 (hexano: acetato de etilo = 3:1).

**Ejemplo de referencia 04**

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

A tioanisol (35 ml), se añadió ácido trifluoroacético (140 ml) a 0 °C. A continuación, se añadió el compuesto (9,17 g) preparado en el Ejemplo de referencia 03 en porciones a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y a continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N. Después de lavar, se añadió *terc*-butil metil éter en ácido clorhídrico 1 N a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para obtener de esta forma el compuesto del título (6,03 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,26 (hexano: acetato de etilo = 3:1).

**Ejemplo de referencia 05**

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

El procedimiento del Ejemplo de referencia 01 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 04 como sustituto para el 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y 1-bromo-3-(4-fluorofenil)propano como sustituto de bromuro de bencilo para obtener de esta forma el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,40 (hexano: acetato de etilo = 3:1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,32 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,50Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,50, 5,50Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,50Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,50, 2,50 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,50Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,00Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,50Hz, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,47-2,56 (m, 5H), 2,04-2,14 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 06**

## trifluorometanosulfonato de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo

A una solución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,0 g) en diclorometano (20 ml), se añadieron trietilamina

(5,16 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,49 ml) a -78 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Después de añadir una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la mezcla se agitó y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1) para obtener de esta forma el compuesto del título (2,34 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,34 (hexano: acetato de etilo = 85:15).

#### Ejemplo de referencia 07

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

A yoduro cuproso (48 mg), se añadieron una solución del compuesto (353 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 06 en N,N- dimetilformamida (3 ml), trietilamina (279 µl) y una solución de 1-etinil-4-isobutilbenceno (158 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg) al anterior, seguido de agitación durante 19 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5) para obtener de esta forma el compuesto del título (209 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,35 (hexano: acetato de etilo = 9:1).

#### Ejemplo de referencia 08

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

A una solución del compuesto (200 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 07 en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió bromuro de metil magnesio (solución 3 M en éter dietílico, 0,33 ml) a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 87:13) para obtener de esta forma el compuesto del título (154 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,36 (hexano: acetato de etilo = 4:1).

#### Ejemplo de referencia 09

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

A una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 08 en etanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10 % (15 mg), seguido de agitación bajo una corriente de gas hidrógeno durante 15 minutos. Después de eliminar catalizador por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró para obtener de esta forma el compuesto del título (153 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,40 (hexano: acetato de etilo = 4:1).

#### Ejemplo de referencia 10

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

A una solución del compuesto (150 mg) preparado en el Ejemplo de referencia 09 en diclorometano (3 ml), se añadió p-ácido toluenosulfónico monohidrato (1 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para obtener de esta forma el compuesto del título (129 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,35 (hexano).

#### Ejemplo de referencia 11

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

El procedimiento del Ejemplo de referencia 03 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 10 como sustituto del compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 02 para obtener de esta forma el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,35 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,87Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 6H), 2,90 (s, 4H), 2,71 (t, J = 7,32Hz, 2H), 2,42-2,56 (m, 7H), 1,76-1,93 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,59Hz, 6H).



**Ejemplo de referencia 12**

3-(metoximetoxi)benzaldehído:

- 5 A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (5,0 g) en acetona (120 ml), se añadieron carbonato potásico (8,5 g) y cloruro de metoximetilo (4,0 g) se añadieron, seguido de agitación a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al anterior, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para obtener de esta forma el compuesto del título (6,0 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,56 (hexano: acetato de etilo = 3:1).

**Ejemplo de referencia 13**

5-(3-hidroxifenil)pentanoato de etilo

- 15 A una solución de bromuro de vinilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 24,4 ml) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió el compuesto (2,7 g) preparado en el Ejemplo de referencia 12 a -20 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se concentró. Además, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió al anterior y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. A una solución del residuo obtenido en tolueno (50 ml), se añadieron ortoacetato de trietilo (14,9 ml) y ácido propiónico (122 µl), seguido de agitación a 20 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1). A una solución del compuesto así obtenido en metanol (60 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10 % (285 mg), seguido de agitación bajo una corriente de gas hidrógeno durante 2 horas. Después de eliminar catalizador por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró. A una solución del compuesto así obtenido en etanol (40 ml), se añadió ácido clorhídrico conc. (4 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 1 hora. Al concentrar la mezcla de reacción, se obtuvo el compuesto del título (2,37 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

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

**Ejemplo de referencia 14 Ácido 5-[3-(4-fenilbutoxi)fenil]pentanoico:**

- El procedimiento del Ejemplo de referencia 01 se llevó a cabo de forma similar, salvo que se usó el compuesto (1,13 g) preparado en el Ejemplo de referencia 13 como sustituto del 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona usando 1-bromo-4-fenilbutano (1,63 g) como sustituto de bromuro de bencilo. Una solución del compuesto así obtenido en un disolvente mixto de metanol (2 ml)-tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidróxido sódico 5 N (10 ml), seguido de agitación durante 3 días. Después de añadir ácido clorhídrico 5 N, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener de esta forma el compuesto del título (1,45 g) que tiene las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf 0,56 (hexano: acetato de etilo = 1:1).

**Ejemplo de referencia 15**

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

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

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

**Ejemplo de referencia 16**

9-metil-3-(4-fenilbutoxi)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-8-carboaldehído

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

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

**Ejemplos biológicos**

La acción farmacológica de los compuestos de la presente invención se ha confirmado mediante los siguientes

Ejemplos biológicos. Todas las operaciones se realizaron por métodos convencionales para preparar células de alta expresión génica basándose en las técnicas fundamentales de la ingeniería genética. También, los métodos de medición de la presente invención para evaluar los compuestos de la presente invención se realizaron, por ejemplo, por mejora de los métodos de medición, precisión de la medición y/o sensibilidad de la medición. Los detalles se describen a continuación. La preparación de la preparación histológica también se llevó a cabo por métodos convencionales basados en las técnicas fundamentales de la ingeniería genética con una modificación adecuada.

### Ejemplo biológico 1

Medición de la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención de unión de [<sup>3</sup>H]-S1P a EDG-6:

Método:

En primer lugar, células que expresaban en exceso EDG-6 se sembraron a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo en una placa de 12 pocillos. Después de 12 horas, las células se lavaron con 0,5 ml de un tampón de ensayo dos veces. En un ensayo de unión con saturación para determinar el valor de  $K_D$  y el valor de  $B_{máx}$ , las células se incubaron en 0,4 ml de un tampón de ensayo que contenía D-eritro-esfingosina-3-[<sup>3</sup>H]-1-fosfato a diversas concentraciones y 2  $\mu$ l de NaOH 0,01 N durante 60 minutos sobre hielo. A continuación, los pocillos se lavaron con 0,8 ml del tampón de ensayo dos veces y las células completas se perturbaron por adición de 0,1 ml de TCA al 0,5 % (ácido tricloroacético), 0,4 ml de un tampón de lisis ( $Na_2CO_3$  al 2 %, NaOH al 4 %, SDS al 0,1 %) y 0,1 ml de ácido clorhídrico 1 N. A continuación, 0,5 ml de la solución lisada se recogieron en un vial de vidrio (Packard) con una pipeta. Después de añadir 7 ml de ACSII (Amersham), la mezcla se agitó bien y la radioactividad se midió con un contador de centelleo en medio líquido (TRI-CARB 2900TR Packard), determinando así un valor de  $K_D$ . El valor de la unión no específica se determinó añadiendo SIP sin marcar a una concentración final de 25  $\mu$ M como sustituto de NaOH 0,01 N. En un ensayo de unión competitiva para determinar el valor de  $K_i$  según el valor de  $K_D$  así determinado, las células se incubaron en 0,4 ml de un tampón de ensayo que contenía 5 nM de D-eritro-esfingosina-3-[<sup>3</sup>H]-1-fosfato y de 0 a 1  $\mu$ M de un compuesto de ensayo durante 60 minutos sobre hielo. Los siguientes procedimientos posteriores al lavado se realizaron como en el ensayo de unión con saturación y la reactividad se midió como se ha descrito anteriormente.

Resultados:

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

### Ejemplo biológico 2

Medición de la actividad inhibidora del compuesto de la presente invención de unión de [<sup>3</sup>H]-PhS1P a EDG-6:

Método:

Se realizó un ejemplo similar usando la fracción de la membrana celular de un CHO que expresaba EDG-6 en exceso. Usando 1 mg de proteína/ml de la fracción de membrana, reacción se realizó en una placa de 96 pocillos. En cada pocillo, 80  $\mu$ l de una solución de vehículo (DMSO) diluida con tampón de unión 2x (100 mmol/l Tris pH 7,5, NaCl 200 mM, NaF 30 mM, BSA al 1 %) o una solución de ligando que tenía el doble de la concentración superior y 40  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-PhS1P (5,5,6,6,-tetralitioesfingosina-1-fosfato) 10 nmol/l: Esto se preparó de la siguiente forma. Un compuesto (anti-7: *terc*-butil (4S)-4-[(1S,2R)-1-(benciloxi)-2-hidroxihexadec-3-in-1-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolizina-3-carboxilato) preparado de acuerdo con el método descrito en un documento (Tetrahedron Lett., 38(34), 6027-6030 (1997)) se hizo reaccionar con bromuro de bencilo en tetrahidrofurano en presencia de hexametildisililamida de potasio para proteger así el grupo hidroxilo. A continuación, se trató en cloruro de hidrógeno/metanol para eliminar el grupo acetona. El compuesto así obtenido se hizo reaccionar con N,N-dietil-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-amina en diclorometano en presencia de tetrazol y después se oxidó con ácido m-cloroperbenzoico. A continuación, se hizo reaccionar en presencia del catalizador ASCA-2 (fabricado por NE Chemcat, 4,5 % paladio-0,5 % platino sobre carbón activo, véase, Fine Chemical, 1 de octubre de 2002, páginas 5 a 14) en metanol bajo una atmósfera de tritio. El compuesto obtenido se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N/1,4-dioxano en diclorometano para obtener de esta forma el compuesto deseado) se añadieron. Además, se añadieron 40  $\mu$ l de la solución de fracción de membrana que se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró por aspiración con un Unifilter de 96 pocillos, se lavó con 50 ml de un tampón de lavado (50 mmol/l de Tris pH 7,5, BSA al 0,5 %) tres veces y se secó a 60 °C durante 45 minutos. A continuación, se añadieron 50  $\mu$ l/pocillo de Micro Scint 20 y la placa se cubrió con Top Seal-P. Después, la radioactividad se midió con un equipo Top Count (Perkin Elmer).

Resultados:

Los compuestos de la presente invención mostraron actividades inhibitoras del 50 % o superiores sobre la unión de

SIP a EDG-6 a 100  $\mu\text{mol/l}$ .

### Ejemplo biológico 3

- 5 Evaluación de la actividad agonista de EDG del compuesto de la presente invención por seguimiento de los cambios en la concentración de ion calcio  $[\text{Ca}^{2+}]$  intracelular:

Método:

- 10 Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan en exceso los genes EDG-1, EDG-3, EDG-5 y EDG-8 humanos se cultivaron en medio de Ham F12 (fabricado por GIBCO BRL) que contenía FBS (suero de feto de ternera al 10 %), penicilina/estreptomicina y blasticidina (5  $\mu\text{g/ml}$ ). Las células cultivadas se incubaron en una solución Fura2-AM 5  $\mu\text{M}$  (medio de Ham F12 que contenía FBS al 10 %, tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecid 2,5 mM a 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar una vez con solución de Hanks que contenía
- 15 tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y probenecid 2,5 mM, la placa se humedeció en la misma solución hasta el ensayo. A continuación, la placa se introdujo en un sistema fluorescente para cribado de fármacos (FDSS 6000; Hamamatsu Photonics) y se midió la concentración de ion calcio intracelular sin estimulación durante 30 segundos. Un compuesto de ensayo (concentración final: 1 nM a 10  $\mu\text{M}$ , solución en dimetilsulfóxido (DMSO)) se añadió a lo anterior y se añadió SIP (concentración final: 100 nM) 5 minutos después. A continuación, el aumento en la
- 20 concentración de ion calcio intracelular se midió antes y después de la adición de SIP en intervalos de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 500 nm).

- La actividad agonista del compuesto de la presente invención contra cada EDG se determinó el valor máximo debido a la estimulación con SIP en un pocillo que contenía DMSO como sustituto del compuesto de ensayo como valor de control (A), comparando el valor antes de la adición del compuesto de ensayo con el valor aumentado (B) en la
- 25 proporción fluorescente después de la adición, y calculando la relación de aumento ( %) en la concentración de ion calcio intracelular  $[\text{Ca}^{2+}]$  como: relación de aumento ( %) =  $(B/A) \times 100$ . Se determinaron las relaciones de aumento para el compuesto de ensayo en las concentraciones individuales y se calculó el valor  $\text{CE}_{50}$ .

- 30 Resultados:

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

### 35 Ejemplo biológico 4

Recuento del número de linfocitos en sangre (1):

Método:

- 40 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratas Sprague-Dawley macho (Charles Riber Laboratories, Japón, Ltd., 6 semanas de edad en el momento del uso). De cuatro a 72 horas después de la administración, se recogió sangre de la aorta abdominal con anestesia de éter. Usando una parte de la sangre así recogida, se contaron el número de células sanguíneas y se contaron el número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas.
- 45 Cada grupo tenía 4 o 5 animales.

Resultados:

- 50 Se indicó que los compuestos de la presente invención disminuían el número de linfocitos en sangre, mostrando de esta forma un efecto intenso de búsqueda de linfocitos. También se descubrió que los efectos sobre la linfopenia de los compuestos de la presente invención se mantenían incluso 72 horas después de la administración. Por ejemplo, el ácido 3-[3-(4-(5-fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico disminuyó, de una forma dependiente de la concentración, el recuento de linfocitos en sangre a 10, 30 y 100 mg/kg 4 horas después de la administración.

- 55 Se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista contra EDG-1 y una capacidad de unión a EDG-6 y, además, un efecto sobre la linfocitopenia durante un largo período de tiempo.

### Ejemplo biológico 5

- 60 Recuento del número de linfocitos en sangre (2):

Método:

- 65 Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratones BALB/c macho. De cuatro a 72 horas después de la administración, se recogió sangre de la aorta abdominal con anestesia de éter. El número del recuento de leucocitos totales, el recuento de linfocitos, el recuento de neutrófilos, el recuento de eritrocitos, el recuento de

plaquetas en sangre y el valor del hematocrito se midieron un equipo de recuento sanguíneo automatizado multipropósito (SF-3000, Sysmex). La evaluación se realizó por referencia al recuento sanguíneo promedio en un grupo al que se administró el vehículo (grupo de vehículo) como el 100 % y calculando el porcentaje a partir del recuento sanguíneo promedio de cada grupo al que se administró el compuesto de ensayo. Basándose en las dosis del compuesto de ensayo y los porcentajes del vehículo, se formó una curva de calibración, y la dosis del compuesto necesaria para disminuir el recuento de células sanguíneas hasta el 50 % se calculó como DE<sub>50</sub>.

#### **Ejemplo biológico 6**

10 Recuento del número de linfocitos en sangre (3):

Método:

15 Los compuestos de ensayo de la presente invención o vehículo se administraron por vía oral diariamente a ratas SpragueDawley (Charles Riber Laboratories, Japón, Ltd., 6 semanas de edad en el momento del uso). A continuación, la administración del compuesto de ensayo o el vehículo se interrumpió, y se controló la velocidad de recuperación del recuento de linfocitos en sangre en lapsos de tiempo. Por ejemplo, las ratas se dividieron en 10 grupos y un compuesto de ensayo se administró durante 10 días a 5 grupos mientras que el vehículo se administró durante 10 días a los otros 5 grupos. Después de la administración durante 10 días, los linfocitos en sangre se contaron usando las ratas de uno de los grupos tratados con vehículo y uno de los grupos a los que se administró el compuesto de ensayo los días 1, 2, 3, 4 y 5 tras el cese. La sangre completa se recogió de la aorta abdominal con anestesia de éter. Usando una parte de la sangre así recogida, el contaron el número de células sanguíneas y el recuento de linfocitos, el recuento de neutrófilos, y el recuento de plaquetas se determinaron usando un equipo de recuento sanguíneo automatizado multipropósito (SF-3000, Sysmex). Cada grupo tenía 4 o 5 animales.

#### **Ejemplo biológico 7**

Estudio del efecto del compuesto de la invención sobre la estimulación de la búsqueda de linfocitos en el órgano linfático (1: tinción histológica en ganglios linfáticos):

Método:

35 Se extrajeron los ganglios linfáticos de ratas Sprague-Dawley (Charles Riber Laboratories, Japón, 6 semanas de edad en el momento del uso) utilizadas en el Ejemplo biológico 4 a los que se había administrado compuestos de ensayo o vehículo. De acuerdo con un método usado habitualmente en la técnica, los tejidos se fijaron con formol y se prepararon piezas de tejido. Mediante el uso del método de doble tinción con hematoxilina y eosina, las condiciones en los tejidos linfáticos, es decir, la corteza, médula, seno marginal y partes del seno linfático, *etc.* se observaron.

#### **Ejemplo biológico 8**

Estudio del efecto del compuesto de la invención sobre la estimulación de la búsqueda de linfocitos en el órgano linfático (1: Recuento de linfocitos en el órgano linfático):

Método:

45 A ratones BALB/c macho, los compuestos de ensayo se administraron por vía oral. Veinte horas después, los ratones se eutanzaron por exanguinación bajo anestesia de éter. Inmediatamente después, se extrajeron varios órganos linfáticos como la placa de Peyer y el timo. A continuación, se obtuvieron linfocitos a partir de los mismos y se sometieron al análisis posterior. En concreto, las células se tiñeron con un anticuerpo dirigido contra CD3, anticuerpo dirigido contra CD4, anticuerpo dirigido contra CD8 y anticuerpo dirigido contra B220, *etc.* y las diversas células positivas se midieron mediante un citómetro de flujo.

#### **Ejemplo biológico 9**

Ensayo de quimiotaxia:

Método:

60 El bazo o ganglio linfático se extrajo de los ratones y se obtuvieron linfocitos de los mismos de acuerdo con un método habitualmente utilizado en la técnica (J. Immunol., 171, 3500-3507 (2003)). Los linfocitos (por ejemplo,  $1 \times 10^7$  células/ml) así obtenidos se llevaron a la capa superior de una capa quimiotáctica, mientras que SIP o varias quimioquinas tales como CCL-5 y CCL-21 se colocaron en la capa inferior. Los compuestos de ensayo (tanto solos como simultáneamente) se añadieron a la capa inferior o a la capa superior y de esta forma se observó el efecto de inhibición o de estímulo de la migración de linfocitos.

**Ejemplo biológico 10**

Análisis del fenotipo de células sanguíneas:

5 **Método:**

La sangre completa se recogió de ratas a las que se habían administrado compuestos de ensayo o un vehículo en solitario. A continuación, las células se tiñeron con un anticuerpo dirigido contra CD3, anticuerpo dirigido contra CD45RA, anticuerpo dirigido contra CD4, anticuerpo dirigido contra CD8a, anticuerpo dirigido contra CD161a y similares. Por lo tanto, se observaron los efectos de los compuestos de ensayo sobre el fenotipo de células sanguíneas. Por ejemplo, las células se suspendieron en un tubo de tipo Spitz y un tinte de viabilidad 7-AAD, anticuerpo dirigido contra CD3 marcado con FITC, anticuerpo dirigido contra CD45RA marcado con FITC, anticuerpo dirigido contra CD8b marcado con FITC, anticuerpo dirigido contra CD4 marcado con PE y anticuerpo dirigido contra CD161a marcado con FITC, se añadieron y se mezclaron. A continuación, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 15 minutos. A continuación, se añadió un reactivo hemolítico, IO Test 3 Lysing Solution, seguido de agitación, y después se dejaron reposar a temperatura ambiente en un sitio oscuro durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se centrifugó a 1300 rpm (320 g) durante 5 minutos. El precipitado se suspendió en 1 ml de DPBS y se midieron 10.000 o más células con un citómetro de flujo EPICS XL (Beackman Coulter).

20 **Ejemplo biológico 11**

Análisis de la internalización de la proteína EDG-1:

25 **Método:**

Mediante el uso de células CHO que expresaban en exceso EDG-1, se observó la internalización de la proteína EDG-1 debido a la estimulación con los compuestos de ensayo de acuerdo con un método recogido en FASEB, 18, 551-553 (2004).

30 **Ejemplos de formulación**

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

35 **Ejemplo de formulación 1**

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

40 **Ejemplo de formulación 2**

Ácido 3-[3-(4-(5-Fenilpentiloxi)fenil)propilamino]propanoico (200 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 l) se mezclaron de manera convencional. Después, la solución se filtró a través de un filtro antipolvo, y después alícuotas de 5 ml se introdujeron en ampollas, que se autoclavaron para dar 10.000 ampollas que contienen cada una 20 mg del principio activo.

**Aplicabilidad industrial**

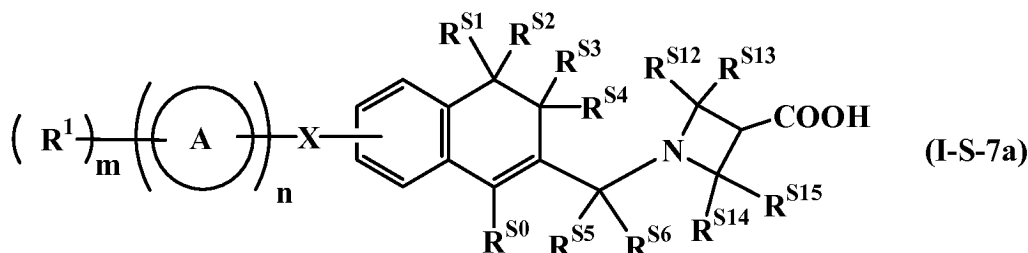
50 La presente invención es aplicable a fármacos como se describirá a continuación.

Los compuestos de la presente invención representados mediante la fórmula (I-S-7a), las sales de los mismos, solvatos de los mismos o profármacos de los mismos son compuestos que tienen la capacidad de unirse a un receptor de SIP, en particular EDG-6 y presentan una acción farmacológica prolongada. Por tanto, son útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos, en particular, para seres humanos para rechazo en el trasplante, el rechazo de un órgano trasplantado, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miastenia grave y similares), enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y similares), inflamación, infección, úlcera, linfoma, tumor maligno, leucemia, enfermedades asociadas con la infiltración de linfocitos en un tejido y similares.

60 Además de la capacidad para unirse a EDG-6, algunos de los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista contra EDG-1 y, por tanto, muestran un efecto inmunosupresor y una acción farmacológica prolongada. Debido a estas características, son más útiles como compuestos para prevención y/o tratamiento en mamíferos para rechazo en el trasplante, la enfermedad del trasplante frente al hospedador, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y similares.

## REIVINDICACIONES

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



5

en el que el anillo A representa un grupo carbocíclico C3-15;

X representa un enlace o un grupo divalente que tienen de 1 a 8 átomos en su cadena principal que tiene 1 a 4 combinaciones seleccionadas entre alquileo C1-8 que puede estar sustituido, alqueniilo C2-8 que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido, (-NH-), -CO-, -O-, cicloalquileo C3-6 que puede estar sustituido y fenileno que puede estar sustituido;

10

n representa 0 o 1, en donde cuando n es 0, m es 1 y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando n es 1, m es 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1</sup> representa un sustituyente en el que cuando m es 2 o más, los diversos R<sup>1</sup> son iguales o diferentes;

15

el sustituyente representado por R<sup>1</sup> es flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o metoxi;

el sustituyente en el "que puede estar sustituido" se selecciona entre alquilo C1-20, alqueniilo C2-20, alquiniilo C2-20, alquilideno C1-20, un grupo cíclico, alquilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, oxo, hidroxilo, alquilo C1-20, alqueniilo C2-20, alquiniilo C2-20, hidroxilo que puede estar protegido por un grupo cíclico, acilio C1-20, tioxi, mercapto, alquiltio C1-20, alqueniiltio C2-20, alquiniiltio C2-20, mercapto sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfinilo C1-20, alqueniilsulfinilo C2-20, alquiniilsulfinilo C2-20, sulfinilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20, alqueniilsulfonilo C2-20, alquiniilsulfonilo C2-20, sulfonilo sustituido con un grupo cíclico, alquilsulfonilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, sulfino, sulfo, sulfamoilo, carboxi, acilo C1-20, acilo C1-20 sustituido con un grupo cíclico, carbonilo sustituido con un grupo cíclico, carbamoilo, ciano, amidino, nitro, nitroso, imino, amino, y un átomo de halógeno;

20

25

R<sup>S0</sup>, R<sup>S1</sup>, R<sup>S2</sup>, R<sup>S3</sup>, R<sup>S4</sup>, R<sup>S5</sup> y R<sup>S6</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

R<sup>S12</sup>, R<sup>S13</sup>, R<sup>S14</sup> y R<sup>S15</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C1-4 que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

30

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) en la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo.

35

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso como un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6, en donde la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 es rechazo en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmunitaria, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma.

40

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que es un agente inmunosupresor.

5. Un medicamento que comprende el compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo junto con uno o al menos dos seleccionados entre el grupo que consiste en un antimetabolito, un agente alquilante, un inhibidor de la activación de los linfocitos T, un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la señalización de la proliferación, un esteroide, un agente inmunosupresor, un anticuerpo usado en inmunosupresión, un agente para tratar el rechazo, un antibiótico, un agente antivírico y un agente antifúngico.

50

6. Uso del compuesto representado por la fórmula (I-S-7a) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6, en donde la enfermedad relacionada con EDG-1 y/o EDG-6 es rechazo en el trasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, injerto dérmico, córnea, hueso, células de la médula ósea y/o células de los islotes pancreáticos, enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, diabetes autoinmunitaria, fibrosis pulmonar, dermatitis atópica y/o asma, o la fabricación de un agente inmunosupresor, y/o de un agente que produce linfopenia.

55