

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 172**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 205/04</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 207/16</b>	(2006.01) <b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01) <b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01) <b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01) <b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 21/00</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/02</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2019 PCT/JP2019/006637**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019 WO19163917**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2019 E 19756600 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 3757091**

54 Título: **Ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2il]metil]azetidín-3-carboxílico que tiene actividad agonista de receptor S1P5 para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cáncer**

30 Prioridad:

**22.02.2018 JP 2018029549**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.12.2024**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)  
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**WATANABE, TOSHIHIDE;  
KUSUMI, KENSUKE;  
IMAIDE, SATOMI;  
ENDO, TOSHIMITSU;  
KOMIYA, TAKAKI y  
TSUBURAYA, NAOMI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 993 172 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

Ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico que tiene actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y cáncer

**Campo técnico**

La presente invención, en un aspecto, se refiere a un compuesto, que es ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (abreviado en ocasiones a continuación en el presente documento como compuesto de la presente invención).

**Antecedentes de la técnica**

Esfingosina-1-fosfato [(2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadec-4-enil-1-fosfato; abreviado en ocasiones a continuación en el presente documento como S1P] es un lípido que se sintetiza mediante recambio metabólico de esfingolípidos en células y mediante la acción extracelular de una esfingosina cinasa secretada. Se propone que esfingosina-1-fosfato actúa como mediador de la comunicación intercelular así como segundo mensajero intracelular.

Entre los receptores de S1P, con respecto al receptor S1P<sub>5</sub> (EDG-8), se sabe que el receptor S1P<sub>5</sub> (EDG-8) se expresa altamente en oligodendrocitos (oligodendroglía) y células progenitoras de oligodendrocitos. Se revela que el receptor S1P<sub>5</sub> fomenta la inducción de diferenciación de células progenitoras de oligodendrocito para dar oligodendrocitos cuando se activa el receptor S1P<sub>5</sub> (véanse los documentos no de patente 1 y 2). Los oligodendrocitos son una clase de células de la glía que forman las fundas de mielina (mielina) mediante unión a los axones de células nerviosas. Por consiguiente, se considera que un compuesto que tiene una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> es útil para tratar enfermedad neurodegenerativa o enfermedad desmielinizante tal como esclerosis múltiple porque el compuesto fomenta la regeneración de mielina que ha desaparecido (desmielinización) en células nerviosas.

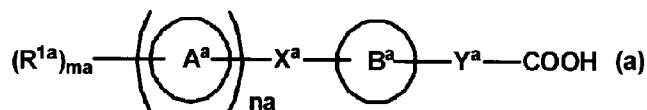
Además, se sabe que el receptor S1P<sub>5</sub> también se expresa altamente en linfocitos citolíticos naturales (NK) y se revela que la migración de células NK se induce mediante la activación de receptor S1P<sub>5</sub> (véase el documento no de patente 3).

Además, el receptor S1P<sub>5</sub> se expresa altamente en monocitos patrulla que se sabe que participan en la inmunidad tumoral y, por tanto, existe una posibilidad de que la activación de la inmunidad tumoral se induzca mediante la activación de receptor S1P<sub>5</sub> (véanse los documentos no de patente 4 y 5).

Por otro lado, el receptor S1P<sub>1</sub> es un receptor expresado en el sistema cardiovascular y en linfocitos. Se sabe que los compuestos que tienen una actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub> pueden tener un efecto de reducción de linfocitos o un efecto de reducción de la frecuencia cardíaca.

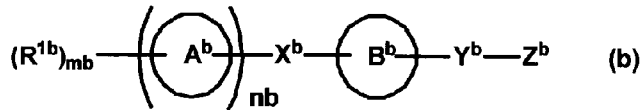
Con respecto a esto, como compuestos de técnicas anteriores con respecto a la presente invención, se conocen los siguientes compuestos.

Como compuesto de dihidronaftaleno que tiene capacidades de unión a receptores de S1P, se da a conocer que un compuesto representado por la fórmula general (a):



(en la que, el anillo A<sup>a</sup> representa un grupo cíclico, el anillo B<sup>a</sup> representa un grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s), X<sup>a</sup> representa un enlace o un grupo de separación que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, Y<sup>a</sup> representa un enlace o un grupo de separación que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal, na representa 0 ó 1, cuando na es 0, ma representa 1 y R<sup>1a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando na es 1, ma representa 0 o un número entero de 1 a 7 y R<sup>1a</sup> representa un sustituyente (en el que, cuando ma es 2 o más, una pluralidad de R<sup>1a</sup> pueden ser iguales o diferentes) (con la condición de que se tome la definición de cada uno de los grupos)) se une específicamente, en particular, a receptor EDG-1 (S1P<sub>1</sub>) y a receptor EDG-6 (S1P<sub>4</sub>) (véanse los documentos de patente 1 y 4).

Además, como compuesto de dihidronaftaleno que tiene capacidades de unión a receptores de S1P, se da a conocer que un compuesto representado por la fórmula general (b):



(en la que, el anillo  $A^b$  representa un grupo cíclico, el anillo  $B^b$  representa un grupo cíclico que puede tener además un(os) sustituyente(s),  $X^b$  representa un enlace o un grupo de separación que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal,  $Y^b$  representa un enlace o un grupo de separación que tiene de 1 a 10 átomos en su cadena principal,  $Z^b$  representa un grupo ácido que puede estar protegido,  $nb$  representa 0 ó 1, cuando  $nb$  es 0,  $mb$  representa 1 y  $R^{1b}$  representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y cuando  $nb$  es 1,  $mb$  representa 0 o un número entero de 1 a 7 y  $R^{1b}$  representa un sustituyente (en el que, cuando  $mb$  es 2 o más, una pluralidad de  $R^{1b}$  pueden ser iguales o diferentes) (con la condición de que se tome la definición de cada uno de los grupos)) se une, en particular, a receptor EDG-1 ( $S1P_1$ ), receptor EDG-6 ( $S1P_4$ ) y/o receptor EDG-8 ( $S1P_5$ ) (véanse los documentos de patente 2 y 5).

El documento de patente 3 da a conocer compuestos adicionales con actividad agonista de receptor  $S1P_5$ .

Con respecto a un compuesto que tiene una estructura principal de dihidronaftaleno, ninguna de las técnicas anteriores da a conocer ni sugiere que el compuesto de la presente invención haya mejorado el equilibrio de una actividad agonista de receptor  $S1P_5$  con respecto a una actividad agonista de receptor  $S1P_1$ .

### Lista de referencias

#### Bibliografía de patentes

Documento de patente 1: documento WO 2005/020882 A

Documento de patente 2: documento WO 2006/064757 A

Documento de patente 3: documento EP 3 228 615 A1

Documento de patente 4: documento EP 1 661 881 A1

Documento de patente 5: documento EP 1 826 197 A1

#### Bibliografía no de patentes

Documento no de patente 1: The Journal of Neuroscience, vol. 25, n.º 6, páginas 1459 - 1469, 2005

Documento no de patente 2: The FASEB Journal, vol. 21, páginas 01503 - 1514, 2007

Documento no de patente 3: Nature Immunology, vol. 8, n.º 12, páginas 1337 - 1344, 2007

Documento no de patente 4: European Journal of Immunology, vol. 43, páginas 1667 - 1675, 2013

Documento no de patente 5: Science, vol. 350, n.º 6263, páginas 985 - 990, 2015

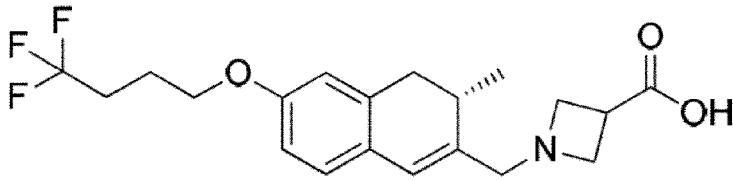
### Sumario de la invención

#### Problemas técnicos

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que mejore el equilibrio de una actividad agonista de receptor  $S1P_5$  con respecto a una actividad agonista de receptor  $S1P_1$ .

#### Soluciones a los problemas

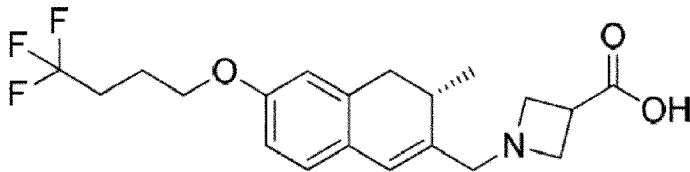
Los presentes inventores llevaron a cabo intensos estudios para lograr el objetivo anterior y, como resultado, encontraron que el objetivo podía lograrse mediante el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Es decir, la presente invención proporciona, por ejemplo, realizaciones de

[1] Compuesto representado por la fórmula



10

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [1] para su uso en terapia.

15 [3] Composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [1] anterior.

[4] Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto [1] o composición farmacéutica según el punto [3], para su uso en un método terapéutico como agente profiláctico y/o terapéutico para tratar una enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub>, en los que la enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub> es una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad infecciosa, o cáncer.

20

[5] Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según el punto [4], o composición farmacéutica para su uso según el punto [4], en los que la enfermedad neurodegenerativa es esquizofrenia, enfermedad de Binswanger, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, demencia de tipo Alzheimer, deterioro cognitivo, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelosa, atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson, o demencia con cuerpos de Lewy.

25

### 30 Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> altamente selectiva con respecto a la actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub> y, por tanto, el compuesto de la presente invención es útil para tratar una enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub>, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunitarias, infecciones y cánceres.

35

### Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en detalle con referencia a realizaciones específicas.

40

Las referencias a métodos de tratamiento en los siguientes párrafos de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

45 [Definiciones]

En la presente invención, la expresión "mejorar el equilibrio de una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> con respecto a una actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub>" significa "aumentar la selectividad de una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> con respecto a una actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub>".

50

[Compuesto de la presente invención]

En la presente invención, el compuesto es ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico.

55

En la presente invención, el compuesto es preferiblemente un compuesto cuyo aclaramiento, tal como se mide mediante el método descrito en el Ejemplo experimental biológico 2, es de 10 ml/min/kg o menos, y más preferiblemente un compuesto cuyo aclaramiento es de 5 ml/min/kg o menos.

5 En la presente invención, el compuesto es preferiblemente un compuesto cuya dosis eficaz, tal como se mide mediante el método descrito en el ejemplo experimental biológico 4, es de 100 mg/kg o menos, más preferiblemente un compuesto cuya dosis eficaz es de 10 mg/kg o menos, y de manera particularmente preferible un compuesto cuya dosis eficaz es de 1 mg/kg o menos.

10 Además, los isómeros ópticos en la presente invención pueden incluir, no sólo isómeros puros al 100 %, sino también isómeros que contienen menos del 50 % de otros isómeros ópticos.

En la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, el símbolo:

15 

representa que un sustituyente se une al lado trasero en la superficie de papel (dicho de otro modo, configuración  $\alpha$ ), el símbolo:

20 

representa que un sustituyente se une al lado delantero en la superficie de papel (dicho de otro modo, configuración  $\beta$ ), y el símbolo:

25 

representa configuración  $\alpha$ , configuración  $\beta$  o una mezcla de las mismas en una razón apropiada, tal como resultará evidente para los expertos en la técnica.

30 En la presente invención, todas las referencias con respecto al compuesto de la presente invención incluyen el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico o una sal del mismo.

35 El compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico se convierte en una sal correspondiente mediante un método conocido. La sal es preferiblemente una sal soluble en agua. Además, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de una sal de este tipo incluyen sales de metales alcalinos (tales como litio, potasio, y sodio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de otros metales (tales como plata y cinc), sales de amonio, sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tales como tetrametilamonio, colina, trietilamina, metilamina, dimetilamina, 40 etilamina, dietilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, terc-butilamina, etilendiamina, piperidina, piperazina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-bencil-2-fenetilamina, deanol, 2-(dietilamino)etanol, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, lisina, arginina, y N-metil-D-glucamina), sales de aducto de ácido (tales como sales de ácido inorgánico (tales como un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un sulfato, un fosfato, y un nitrato) y sales de ácido orgánico (tales como un acetato, un trifluoroacetato, un lactato, un tartrato, 45 un oxalato, un fumarato, un maleato, un benzoato, un hidroxibenzoato, un citrato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un bencenosulfonato, un toluenosulfonato, un isetionato, un napadisilato, un glucuronato, y un gluconato)), y similares.

50 El compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede convertirse en un solvato. El solvato es preferiblemente un solvato de baja toxicidad y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato de este tipo incluyen un solvato de agua y un solvato de un disolvente basado en alcohol (tal como un solvato de etanol). En una realización, es un hidrato.

55 Un N-óxido del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico representa un compuesto obtenido mediante oxidación de un átomo de nitrógeno en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico. Además, el N-óxido del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico puede convertirse adicionalmente en la sal de metal alcalino (alcalinotérreo), la sal de amonio, la sal 60 de amina orgánica o la sal de adición de ácido anteriormente descritas.

65 El compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formar un cocrystal con un agente de formación de cocrystal apropiado. El cocrystal es preferiblemente un cocrystal farmacéuticamente aceptable forado con un agente de formación de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal se define normalmente como un

crystal formado por dos o más tipos diferentes de interacciones intermoleculares. Además, el cocrystal puede ser un complejo de una molécula neutra y una sal. El cocrystal puede prepararse mediante un método conocido, por ejemplo, mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en un disolvente, o mediante trituración física de los componentes juntos. Los ejemplos de un agente de formación de cocrystal adecuado incluyen ácidos orgánicos (tales como ácido málico, ácido succínico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido nicotínico, y ácido isonicotínico), aminas orgánicas (tales como imidazol, dietanolamina, trietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-bencil-fenetilamina, deanol, 2-(dietilamino)etanol, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, N-metil-D-glucamina, glicina, histidina, y prolina) y otros compuestos orgánicos (tales como cafeína y sacarina), y similares. Los agentes de formación de cocrystal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2006/007448.

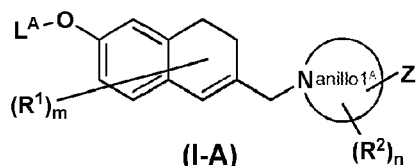
En el presente documento se ilustra que el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico puede administrarse como profármaco. Por ejemplo, un profármaco del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico mediante una reacción con una enzima, ácido gástrico y similares *in vivo*. Los ejemplos del profármaco del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico incluyen los siguientes: cuando el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico tiene un grupo hidroxilo, un compuesto obtenido haciendo que el grupo hidroxilo en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico esté acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, un compuesto obtenido haciendo que el grupo hidroxilo en el compuesto de la presente invención esté acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado, dimetilaminometilcarbonilado o similares); un compuesto obtenido haciendo que un grupo carboxilo en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico esté esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto obtenido haciendo que un grupo carboxilo en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico sea un éster etílico, un éster isopropílico, un éster fenílico, un éster carboximetílico, un éster dimetilaminometílico, un éster pivaloiloximetílico, un éster etoxicarboniloxietílico, un éster ftalidílico, un éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, un éster ciclohexiloxicarbonilético, una metilamida o similares); y similares. Estos compuestos pueden prepararse mediante un método conocido. Además, el profármaco del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico puede ser o bien un hidrato o bien un no hidrato. Además, el profármaco del compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico en una condición fisiológica tal como se describe en "lyakuhin no kaihatsu", vol. 7, "Bunshi sekkei", páginas 163 - 198, Hirokawa-Shoten Ltd., publicado en 1990.

Además, el compuesto ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico también puede estar etiquetado mediante un isótopo (por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y similares) y similares.

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

El compuesto de la presente invención puede prepararse mediante un método conocido. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede prepararse mejorando de manera apropiada un método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 3ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 2018) o los métodos descritos en los ejemplos y similares o combinando estos métodos.

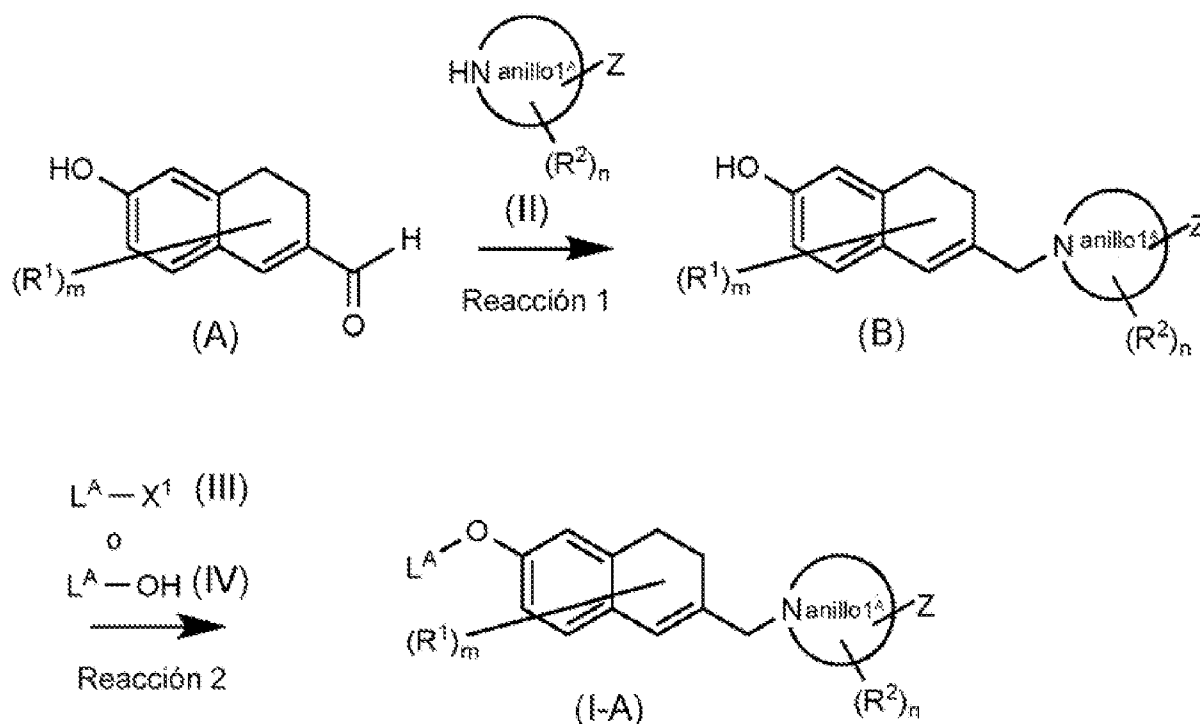
Un compuesto de la fórmula general (V) en la que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son, cada uno, un átomo de hidrógeno, y uno de los átomos que constituyen L es un átomo de oxígeno, y el anillo 1 es un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (I-A):



(en la que  $\text{L}^{\text{A}}$  es un grupo de cadena ramificada o lineal compuesto por átomos seleccionados de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre, en el que el número de átomos en la cadena principal del mismo es de 2 a 7, y el grupo de cadena puede contener de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre, con la condición de que un

átomo de carbono en  $L^A$  puede estar sustituido con de 1 a 13 átomos de halógeno, el anillo  $1^A$  representa un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede producirse según el esquema de reacción 1 mostrado a continuación. Obsérvese que un compuesto de la fórmula general (I-A) en la que el anillo  $1^A$  es un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros también puede producirse de la misma manera que el método según el esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1

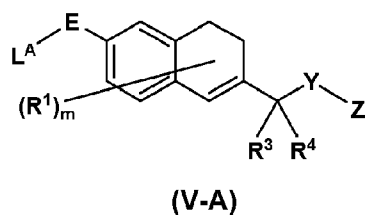


(en el que  $X^1$  representa un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfoniloxilo (grupo OTf), un grupo metanosulfoniloxilo (grupo OMs), o un grupo toluenosulfoniloxilo (OTs), y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente).

En el esquema de reacción 1, la reacción 1 puede llevarse a cabo usando un compuesto representado por la fórmula general (A) y un compuesto representado por la fórmula general (II) y sometiendo los compuestos a una reacción de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se conoce y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como dicloroetano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ácido acético, tetrahidrofurano, metanol, o una mezcla de los mismos) en presencia de un agente reductor (tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio) a una temperatura de 0 a 40 °C.

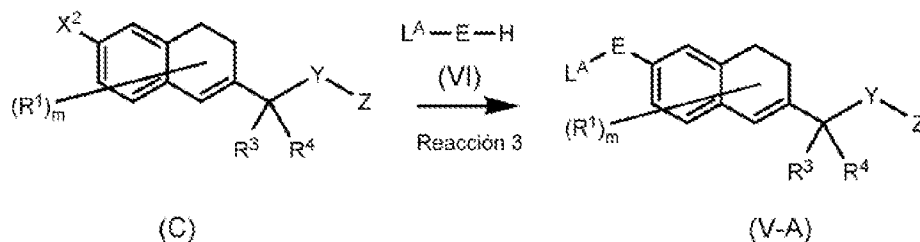
En el esquema de reacción 1, la reacción 2 puede llevarse a cabo sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (B) y un compuesto representado por la fórmula general (III) a una reacción de eterificación o sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (B) y un compuesto representado por la fórmula general (IV) a una reacción de Mitsunobu. La reacción de eterificación se conoce y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, o metil t-butil éter) en presencia de un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario o hidróxido de calcio), o un carbonato (tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio), o una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a de 0 a 100 °C. La reacción de Mitsunobu se conoce y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, o tolueno) en presencia de un compuesto de azo (tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, o 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)), o un compuesto de fosfina (tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, o trifenilfosfina soportada por polímero) a de 0 a 60 °C.

Un compuesto de la fórmula general (V) en la que uno de los átomos que constituyen L es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (V-A):



5 (en la que E representa un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente) puede producirse según el esquema de reacción 2 mostrado a continuación.

Esquema de reacción 2



10

(en el que X<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo (grupo OTf), y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente).

15 En el esquema de reacción 2, la reacción 3 puede llevarse a cabo sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (C) y un compuesto representado por la fórmula general (VI) a una reacción de acoplamiento cruzado con catalizador de metal de transición. La reacción de acoplamiento cruzado con catalizador de metal de transición se conoce, y los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen un catalizador de paladio, un catalizador de cobre, un catalizador de níquel, un catalizador de rutenio, un catalizador de iridio, un catalizador de rodio, un catalizador de hierro, un catalizador de platino, un catalizador de plata, y un catalizador de oro.

20

Entre las reacciones de acoplamiento cruzado con catalizador de metal de transición, una reacción de acoplamiento de Suzuki se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como benceno, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, acetonitrilo, dimetoxietano, o acetona) en presencia de una base (tal como etilato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de talio, fosfato de tripotasio, fluoruro de cesio, hidróxido de bario, o fluoruro de tetrabutilamonio), o una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos y un catalizador (tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>), negro de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)dichloropaladio (PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>), dicloruro de dialil-paladio (PdCl<sub>2</sub>(alil)<sub>2</sub>), yoduro de fenilbis(trifenilfosfina)paladio (PhPdI(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)) a de temperatura ambiente a 120 °C.

25

30

En los esquemas de reacción 1 ó 2, cuando está presente un grupo protector en cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales, por ejemplo, cuando Z está protegido, puede realizarse una reacción de desprotección, según sea necesario.

35

Los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo alilo, un grupo t-butilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo fenacilo, y similares.

40

Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropiraniolo (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares.

45

Los grupos protectores no están particularmente limitados a los descritos anteriormente siempre que los grupos protectores puedan eliminarse de manera fácil y selectiva. Por ejemplo, se usan los grupos protectores descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, quinta edición, Wiley, Nueva York, 2014.

50

Las reacciones de desprotección de grupos protectores se conocen bien y pueden realizarse mediante los

siguientes métodos. Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen

(1) hidrólisis alcalina,

5 (2) una reacción de desprotección en una condición ácida,

(3) una reacción de desprotección mediante hidrogenolisis,

(4) una reacción de desprotección de un grupo sililo,

10

(5) una reacción de desprotección usando un metal,

(6) una reacción de desprotección usando un complejo de metal y similares.

15 Estos métodos se describen específicamente de la siguiente manera.

(1) Una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahidrofurano y dioxano), usando un hidróxido de un metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), un hidróxido de un metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio), una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a de 0 a 40 °C.

20

(2) Una reacción de desprotección en una condición ácida se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, y anisol), en un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-tosílico), un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (tal como ácido bromhídrico/ácido acético) a de 0 a 100 °C.

25

(3) Una reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente (tal como un disolvente basado en éter (tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietil éter), un disolvente basado en alcohol (tal como metanol y etanol), un disolvente basado en benceno (tal como benceno y tolueno), un disolvente basado en cetona (tal como acetona y metil etil cetona), un disolvente basado en nitrilo (tal como acetonitrilo), un disolvente basado en amida (tal como dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de dos o más de los mismos), en presencia de un catalizador (tal como un paladio-carbono, un negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino y un níquel de Raney), bajo atmósfera de hidrógeno a una presión normal o con presurización o en presencia de formiato de amonio, a de 0 a 200 °C.

30

35

(4) Una reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (tal como tetrahidrofurano y acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio a de 0 a 40 °C.

40

(5) Una reacción de desprotección usando un metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (tal como ácido acético, una disolución de tampón de pH 4,2 a 7,2 o una disolución mixtas de una disolución de este tipo y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano), en presencia de cinc en polvo, si es necesario, mientras se aplica una onda de ultrasonidos, a de 0 a 40 °C.

45

(6) Una reacción de desprotección usando un complejo de metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (tal como hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidina), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de un ácido orgánico (tal como 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo basado en fosfina (tal como trifenilfosfina), usando un complejo de metal (tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)), a de 0 a 40 °C.

50

55 Además de los métodos anteriormente descritos, puede realizarse una reacción de desprotección, por ejemplo, mediante un método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, quinta edición, Wiley, Nueva York, 2014.

Tal como pueden entender fácilmente los expertos en la técnica, el compuesto deseado de la presente invención puede producirse fácilmente usando de manera apropiada estas reacciones de desprotección.

60

En la presente memoria descriptiva, el compuesto usado como material de partida en cada una de las reacciones, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (A), la fórmula general (II), la fórmula general (III), la fórmula general (IV), la fórmula general (C), o la fórmula general (VI), se conoce o puede prepararse fácilmente mediante un método conocido.

65

En la presente memoria descriptiva, una reacción que implica calentamiento en cada una de las reacciones puede realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas tal como resulta evidente para los expertos en la técnica.

5 En la presente memoria descriptiva, un reactivo soportado en fase sólida que está soportado por un polímero macromolecular (tal como poliestireno, poliacrilamida, polipropileno y polietilenglicol) puede usarse de manera apropiada, en cada una de las reacciones.

10 En la presente memoria descriptiva, el producto de reacción en cada una de las reacciones puede purificarse mediante unos medios de purificación convencionales. Los ejemplos de los medios de purificación incluyen destilación a presión normal o presión reducida, cromatografía de líquidos de alto rendimiento que usa gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina eliminadora, cromatografía en columna, lavado, recristalización y similares. La purificación puede realizarse en cada una de las reacciones o puede realizarse después de completarse varias reacciones.

15 [Toxicidad]

20 La toxicidad del compuesto de la presente invención es lo suficientemente baja, y el compuesto de la presente invención puede usarse como producto farmacéutico de manera segura.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

25 El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> (EDG-8) y, por tanto, es útil como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub>. Los ejemplos de la enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub> incluyen enfermedad neurodegenerativa, enfermedad autoinmunitaria, infección, cáncer y similares.

30 Además, el compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> (EDG-8) y, por tanto, es útil como agente para prevenir y/o tratar cáncer mediante la acción de activación de la inmunidad tumoral.

35 En la presente invención, los ejemplos de la enfermedad neurodegenerativa incluyen enfermedad relacionada con ansiedad (trastorno de ansiedad social, neurosis de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (PTSD)), enfermedad de poliglutamina, retinitis pigmentaria, neurosis, convulsiones, trastorno de pánico, trastorno del sueño, depresión, depresión reactiva, epilepsia, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, síndrome de Down, esquizofrenia, ataxia autónoma, enfermedad de Huntington, demencia de tipo Alzheimer, trastorno afectivo (incluyendo trastorno depresivo y trastorno bipolar), deterioro cognitivo, migrañas, cefalea de tipo por tensión, cefalea en brotes, trastorno disociativo, esclerosis lateral

40 enfermedad de Marchiafava-Bignami, enfermedad de Binswanger, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis postinfecciosa, mielínolisis pontina central, adrenoleucodistrofia, atrofia multisistémica, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Hurler, síndrome de Lowe, lesión de la médula espinal, mielitis transversal, degeneración espinocerebelosa, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria

45 crónica (CIDP), síndrome de Guillain-Barre, fenilcetonuria, enfermedad de Refsum, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, esclerosis múltiple, síndrome del cromosoma X frágil, autismo, insomnio, tos nerviosa, ataques convulsivos psicógenos, ataque de síncope psicógeno, calambre del escritor, tortícolis espasmódica, neuropatía, neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, demencia con cuerpos de Lewy y similares.

50 En la presente invención, la enfermedad neurodegenerativa es preferiblemente demencia de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, esclerosis múltiple o demencia con cuerpos de Lewy.

55 En la presente invención, los ejemplos de la enfermedad autoinmunitaria incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus, reumatismo, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes mellitus tipo 1, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis por yodo, enfermedad de Basedow, síndrome de Sjogren, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonía-mioclónica, espondilitis anquilosante, síndrome de antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, síndrome de fatiga crónica, neuropatía autónoma, endometriosis, cistitis intersticial, miotonía, vulvodinia y lupus eritematoso sistémico.

65 En la presente invención, los ejemplos de la infección incluyen síntomas que se desarrollan por la infección de una célula normal *in vivo* con un microorganismo patógeno y proliferación del microorganismo patógeno. Los ejemplos representativos del microorganismo patógeno incluyen una o más clases de un virus, una bacteria, un

hongo y similares. El microorganismo patógeno anteriormente descrito también incluye una bacteria *Rickettsia*, una bacteria *Chlamydia*, un protozoo, un parásito y similares.

5 En la presente invención, los ejemplos del virus que provoca infección incluyen virus de la hepatitis humano (tal como virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis A y virus de la hepatitis E), retrovirus humano, virus de inmunodeficiencia humano (tal como VIH1 y VIH2), virus de leucemia de células T humano o virus linfotrópico de células T humano (tal como VLTH1 y VLTH2), virus del herpes simple tipo 1 o tipo 2, virus de Epstein-Barr (EB), citomegalovirus, virus de la varicela-zóster, virus del herpes humano (tal como virus del herpes humano 6), poliovirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus de la encefalitis japonesa, virus de las paperas, virus influenza, virus del resfriado común (tal como adenovirus, enterovirus y rinovirus), virus que provoca síndrome respiratorio agudo grave (SARS), virus del ébola, virus del Nilo occidental, flavivirus, ecovirus, virus de Cocksackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, rotavirus, norovirus, sapovirus, parvovirus, virus vaccinia, virus de HTL, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco contagioso, virus de la rabia, virus JC, arbovirus, virus de la encefalitis, hantavirus y virus del ébola.

15 En la presente invención, los ejemplos de la bacteria que provoca infección incluyen *Vibrio cholerae*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Legionella*, *Bacillus anthracis*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Brucella*, *Bartonella henselae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces*, *Borrelia burgdorferi*, *Clostridium perfringens*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia pestis*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter* y similares.

25 En la presente invención, los ejemplos del hongo que provoca infección incluyen *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* y *Sporothrix*.

En la presente invención, los ejemplos del protozoo que provoca infección incluyen *Plasmodium* y *Toxoplasma gondii*.

30 En la presente invención, los ejemplos del parásito que provoca infección incluyen *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Ancylostoma*, *Enterobius vermicularis*, *Schistosoma*, *Cestoda*, *Trichinella spiralis* y *Trichuris trichiura*.

35 En la presente invención, los ejemplos de otros microorganismos que provocan infección incluyen *Mycoplasma* y *Spirochaeta*.

40 En la presente invención, los ejemplos de cáncer incluyen cáncer asociado con nervios cerebrales (tales como tumores cerebrales pediátricos (por ejemplo, neuroblastoma, meduloblastoma, astrocitoma (astrocitoma pilocítico juvenil), ependimoma, craneofaringioma, tumores de células germinales, glioma del nervio óptico, papiloma del plexo coroideo y glioma pontino), tumores cerebrales del adulto (por ejemplo, astrocitoma del adulto, astrocitoma maligno del adulto, glioblastoma del adulto, ependimoma del adulto, ependimoma maligno del adulto, oligodendroglioma maligno del adulto, meduloblastoma del adulto, meningioma del adulto y meningioma maligno adulto), glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma y glioma del tronco encefálico), adenoma hipofisiario, schwannoma acústico, retinoblastoma y melanoma maligno uveal), cáncer de las vías respiratorias (tal como cáncer de faringe (por ejemplo, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe y cáncer de hipofaringe), cáncer de laringe, cáncer del seno nasal, cáncer de pulmón por ejemplo, cáncer de células pequeñas y cáncer de células no pequeñas), timoma y mesotelioma), cáncer gastrointestinal (tal como cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer duodenal y cáncer del intestino grueso (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal y cáncer anal)), cáncer oral (tal como cáncer gingival, cáncer de lengua y cáncer de las glándulas salivares), cáncer del sistema urinario (tal como cáncer de pene, pelvis renal, cáncer de uréter, cáncer de células renales, tumor testicular, cáncer de próstata y cáncer de vejiga), cánceres que afectan a las mujeres (tales como cáncer vulvar, cáncer uterino (por ejemplo, cáncer de cuello uterino y cáncer endometrial), sarcoma uterino, enfermedad trofoblástica (por ejemplo, mola hidatidiforme, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sitio placentario y enfermedad trofoblástica persistente), cáncer vaginal, cáncer de mama, sarcoma de mama, cáncer de ovarios y tumor de células germinales de ovarios), cáncer de piel (tal como melanoma (melanoma maligno) (por ejemplo, melanoma lentiginoso maligno, melanoma de dispersión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral y melanoma erosivo), micosis fungoide, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, signos premonitorios de cáncer de piel, carcinoma intraepidérmico (por ejemplo, queratosis actínica, enfermedad de Bowen y enfermedad de Paget), papulosis linfomatoide, linfoma de células grandes anaplásico positivo para CD30 cutáneo, síndrome de Sezary y linfoma de células B cutáneo), cáncer de hueso y músculo (tal como osteosarcoma, sarcoma de tejido blando, rhabdomioma, sarcoma sinovial y liposarcoma), cáncer de tiroides, carcinoide, cáncer de hígado (hepatoma), hepatoblastoma, cáncer de conducto biliar, cáncer de vesícula biliar, cáncer pancreático, tumores endocrinos pancreáticos (tales como insulinooma, gastrinooma y vipoma), carcinoma de tumores hereditarios primarios desconocidos, tumores familiares (tales como cáncer colorrectal distinto de poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de cáncer de mama y de ovarios hereditario, síndrome de Li-Fraumeni, melanoma hereditario, tumor de Wilm, carcinoma de células renales papilar hereditario, síndrome de von Hippel-Lindau y neoplasia endocrina múltiple), leucemia (tal como aguda leucemia

mieloide, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, leucemia-linfoma de células T del adulto, leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas), mieloma múltiple, macroglobulinemia primaria, linfoma maligno (tal como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfomas de grado intermedio y alto, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de tipo MALT (tejido linfoide asociado con mucosa) y linfoma de células NK (linfocitos citolíticos naturales))) y similares.

El compuesto de la presente invención puede administrarse como medicamento combinado combinándose con otro(s) fármaco(s) con el fin de:

- 1) complementación y/o potenciación del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,
- 2) mejora de la cinética, absorción, y reducción de la dosis del compuesto, y/o
- 3) reducción del efecto secundario del compuesto.

El medicamento combinado del compuesto de la presente invención con otro(s) fármaco(s) puede administrarse en forma de un agente de combinación en el que se combinan ambos componentes en una preparación o puede administrarse por medio de preparaciones independientes. El caso de administrarse por medio de preparaciones independientes incluye administración concomitante y administraciones con una diferencia de tiempo. Además, en el caso de las administraciones con una diferencia de tiempo, el compuesto de la presente invención puede administrarse en primer lugar, seguido por la administración del/de los otro(s) fármaco(s). Alternativamente, el/los otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse en primer lugar, seguido por la administración del compuesto de la presente invención. Un método para administrar el compuesto de la presente invención y aquél para administrar el/los otro(s) fármaco(s) pueden ser iguales o diferentes.

La enfermedad contra la cual el medicamento combinado anteriormente descrito muestra el efecto de prevención y/o tratamiento no está particularmente limitada siempre que la enfermedad sea aquella contra la cual se complementa y/o potencia el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención.

Además, el medicamento combinado que se combina con el compuesto de la presente invención incluye no sólo aquellos que se han encontrado hasta ahora sino también aquellos que se encuentren en el futuro.

Los ejemplos del/de los otro(s) fármaco(s) para complementación y/o potenciación del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención sobre la enfermedad neurodegenerativa incluyen un inhibidor de acetilcolinesterasa, un modulador de receptor nicotínico, un supresor de la producción, secreción, acumulación, aglutinación y/o deposición de proteína  $\beta$ -amiloide (tal como un inhibidor de  $\beta$ -secretasa, un inhibidor de  $\gamma$ -secretasa, un fármaco que tiene acción inhibitoria de la aglutinación de proteína  $\beta$ -amiloide, una vacuna  $\beta$ -amiloide y una enzima catabólica de  $\beta$ -amiloide), un activador de la función cerebral (tal como un activador del metabolismo cerebral y un fármaco que mejora la circulación cerebral), un agonista de receptor de dopamina (un estimulante de receptor de dopamina), un fármaco de aceleración de la liberación de dopamina (un fármaco de aceleración de la secreción de dopamina o un fármaco de aceleración de la liberación de dopamina), un inhibidor de la captación de dopamina, un agonista de dopamina, un antagonista de dopamina, carbonato de litio, un agonista serotoninérgico, un antagonista de serotonina (tal como un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub>, un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, un antagonista de 5-HT<sub>4</sub> y un antagonista de 5-HT<sub>7</sub>), un inhibidor de monoamina oxidasa (MAO), un inhibidor de L-aminoácido aromático descarboxilasa (DCI), un complemento de norepinefrina (noradrenalina), un fármaco anticolinérgico, un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT), un fármaco terapéutico para esclerosis lateral amiotrófica, un fármaco terapéutico para hiperlipidemia, un inhibidor de la apoptosis, un fármaco de aceleración de la regeneración-diferenciación nerviosa, un fármaco antihipertensor, un fármaco terapéutico para la diabetes, un fármaco terapéutico para complicación diabética, un antidepresivo (tal como un antidepresivo tricíclico y un antidepresivo tetracíclico), un fármaco antiansiedad, un fármaco entiepiléptico, un fármaco anticonvulsivo, un fármaco antiespasmódico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco anti-citocinas (tal como un inhibidor de TNF y un inhibidor de MAP cinasa), un esteroide, una hormona sexual o un derivado de la misma (tal como progesterona, estradiol y benzoato de estradiol), una hormona tiroidea, una hormona paratiroidea (tal como PTH), un bloqueante de canales de calcio (un antagonista de calcio), un antagonista de receptor de calcio, un agonista de receptor opioideo, un antagonista de receptor de N-metil-D-2-amino-5-D-aspartato (NMDA), un agonista de receptor VR-1, un fármaco de bloqueo de la unión neuromuscular, un agonistas de receptor cannabinoide 2, un modulador de receptor GABAA (tal como un agonista de receptor GABAA), un modulador de receptor GABAB, prostaglandinas, un antagonista de colecistoquinina, un inhibidor de óxido nítrico sintasa (NOS), un anestésico local, un factor neurotrófico (tal como neurotrofina, superfamilia de TGF- $\beta$ , una familia de neuroquinina y un factor de crecimiento), un fármaco simpaticomimético, un fármaco parasimpatomimético, un fármaco simpaticolítico, un antagonista de receptor de prostaglandina, un agonista de receptor de prostaglandina, un inhibidor de anhidrasa carbónica, un fármaco hiperosmótico, un fármaco vasodilatador, un activador metabólico, un fármaco diurético (tal como un fármaco diurético de tiazida, un fármaco diurético en bucle y un fármaco diurético ahorrador de potasio), un fármaco de mejora del flujo de sangre periférica, un fármaco inmunosupresor (tal como un fumarato de dimetilo, acetato de glatiramero,

interferón beta-1a, interferón beta-1b, fingolimod), una inmunoglobulina, un antagonista de receptor de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA)/ácido kaínico, un inhibidor de Rho-cinasa, vitaminas (tales como vitamina B6 y vitamina B12), un inhibidor de ciclooxigenasa (COX)-2, un fármaco contra el mareo, un fármaco terapéutico para la anemia, un fármaco terapéutico para intoxicación por metales pesados, un agonista de receptor muscarínico, un inhibidor de aldosa reductasa, un fármaco de aceleración de la regeneración nerviosa, un inhibidor de proteína cinasa C (PKC), un inhibidor de productos finales de la glucación avanzada (AGE), un eliminador de especies de oxígeno reactivo, un relajante muscular y similares.

Los ejemplos del/de los otro(s) fármaco(s) para complementación y/o potenciación del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención sobre enfermedad autoinmunitaria incluyen un fármaco inmunosupresor (tal como un fumarato de dimetilo, acetato de glatiramer, interferón beta-1a, interferón beta-1b, fingolimod), un esteroide, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, un inhibidor de elastasa, un agonista de receptor cannabinoide 2, una prostaglandina, un inhibidor de prostaglandina sintasa, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de metaloproteasa, un inhibidor de molécula de adhesión, una preparación de proteínas anti-citocinas tal como una preparación anti-TNF- $\alpha$ , una preparación anti-IL-1 y una preparación anti-IL-6, un inhibidor de citocina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un anticuerpo anti-CD20.

Los ejemplos del/de los otro(s) fármaco(s) para complementación y/o potenciación del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención sobre la infección incluyen un fármaco antiviral, un antibiótico, un fármaco antifúngico, un fármaco antiparasitario, un fármaco antiprotozoario y similares.

Los ejemplos del/de los otro(s) fármaco(s) para complementación y/o potenciación del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención sobre el cáncer incluyen un fármaco alquilante, un antimetabolito, un antibiótico anticarcinogénico, un fármaco de alcaloide vegetal, un fármaco hormonal, un compuesto de platino, un anticuerpo anti-CD20 y otros agentes anticancerígenos.

El compuesto de la presente invención se administra normalmente de manera sistémica o local, en forma de una preparación oral o una preparación parenteral. Los ejemplos de la preparación oral incluyen una preparación líquida oral (tal como un elixir, un jarabe, un agente líquido farmacéuticamente aceptable, una suspensión y una emulsión), una preparación sólida oral (tal como un comprimido (incluyendo un comprimido sublingual y un comprimido disgregable por vía oral), una pastilla, una cápsula (incluyendo una cápsula dura, una cápsula blanda, una cápsula de gelatina y una microcápsula), un agente en polvo, un gránulo y una pastilla para chupar) y similares. Los ejemplos de la preparación parenteral incluyen una preparación líquida (tal como una preparación para inyección (tal como una preparación para inyección subcutánea, una preparación para inyección intravenosa, una preparación para inyección intramuscular, una preparación para inyección intraperitoneal y una preparación para infusión por goteo), un colirio (tal como un colirio acuoso (tal como una disolución oftálmica acuosa, una suspensión oftálmica acuosa, un colirio viscoso y un colirio solubilizado) y un colirio no acuoso (tal como una disolución oftálmica no acuosa y una suspensión oftálmica no acuosa))), una preparación externa (tal como una pomada (tal como una pomada oftálmica)), unas gotas para los oídos, un parche y similares. La preparación anteriormente descrita puede ser una preparación de liberación controlada tal como una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida. La preparación anteriormente descrita puede prepararse mediante un método conocido, por ejemplo, mediante un método descrito en la farmacopea japonesa o similar.

La preparación líquida oral como preparación oral se prepara, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un diluyente generalmente usado (tal como agua purificada, etanol y un líquido mixto de los mismos). Además, la preparación líquida puede contener además un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un perfume, un conservante, un agente de tampón y similares.

La preparación sólida oral como preparación oral se prepara, por ejemplo, mezclando un principio activo con un excipiente (tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un agente aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y aluminometasilicato de magnesio), un agente disgregante (tal como glicolato cálcico de celulosa), un lubricante (tal como estearato de magnesio), un estabilizante, un agente solubilizante (tal como ácido glutámico y ácido aspártico) y similares mediante un procedimiento de rutina. Además, si es necesario, el principio activo puede recubrirse con un agente de recubrimiento (tal como azúcar blanco blando, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o puede recubrirse con dos o más capas.

La preparación externa como preparación parenteral se prepara mediante un método conocido o según una formulación normalmente usada. Por ejemplo, se prepara una pomada triturando o fundiendo un principio activo en una base. Una base de pomada se selecciona de las que se conocen y las que se usan normalmente. Por ejemplo, se usa una seleccionada de las siguientes o se usan dos o más clases seleccionadas de las siguientes mezclándolas entre sí: un ácido graso superior o un éster de ácido graso superior (tal como ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, un éster de adipato, un éster de miristato, un éster de palmitato, un éster de estearato y un éster de oleato), ceras (tales como cera de abejas, cera de ballena y

- ceresina), un agente tensioactivo (tal como un éster fosfórico de alquil éter de polioxietileno), un alcohol superior (tal como cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetoestearílico), un aceite de silicona (tal como dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (tal como vaselina hidrófila, vaselina filante, lanolina purificada y parafina líquida), glicoles (tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), un aceite vegetal (tal como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y esencia de trementina), un aceite animal (tal como aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano y escualeno), agua, un promotor de la absorción y un agente para prevenir exantemas cutáneos. Además, puede estar contenido un agente humectante, un conservante, un agente estabilizante, un antioxidante, un agente aromatizante y similares.
- 10 La preparación para inyección como preparación parenteral incluye una disolución, una suspensión, una emulsión y una preparación para inyección sólida que se usa en el momento de usarse disolviéndose o suspendiéndose en un disolvente. La preparación para inyección se usa, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado incluyen agua destilada para inyección, solución salina, un aceite vegetal, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol y etanol y similares así como una mezcla de los mismos. Además, la preparación para inyección puede contener un estabilizante, un agente solubilizante (tal como ácido glutámico, ácido aspártico y polysorbate 80 (marca registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un analgésico, un agente tamponante, un conservante y similares. La preparación para inyección anteriormente descrita se prepara esterilizándose en el procedimiento final o mediante un método de manipulación aséptico. Además, la preparación para inyección anteriormente descrita también puede usarse preparando una preparación sólida estéril, por ejemplo, una preparación liofilizada, y disolviendo la preparación sólida estéril en agua destilada para inyección esterilizada o estéril u otro disolvente antes del uso de la preparación.

25 Con el fin de usar el compuesto de la presente invención o el medicamento combinado del compuesto de la presente invención con otro(s) fármaco(s) para el propósito anteriormente descrito, el compuesto de la presente invención o el medicamento combinado del compuesto de la presente invención con otro(s) fármaco(s) se administra normalmente de manera sistémica o local, en forma de una preparación oral o una preparación parenteral. La dosis varía dependiendo de la edad, el peso corporal, el síntoma, el efecto terapéutico, el método para administración, la duración del tratamiento y similares. Sin embargo, normalmente, la dosis por adulto está en el intervalo de desde 1 ng hasta 1.000 mg por administración, desde una hasta varias administraciones orales al día o la dosis por adulto está en el intervalo de desde 0,1 ng hasta 10 mg por administración, desde una hasta varias administraciones parenterales al día. Alternativamente, la dosis se administra de manera continua por vía intravenosa durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 24 horas al día. Evidentemente, la dosis varía dependiendo de diversos factores tal como se describió anteriormente y, por tanto, hay algunos casos en los que una dosis inferior a la dosis anteriormente descrita es suficiente y hay otros casos en los que se requiere la administración de una dosis que supera el intervalo anteriormente descrito.

### Ejemplos

40 A continuación en el presente documento se describirá en detalle la presente invención haciendo referencia a los ejemplos en los que el ejemplo 15 (34) se refiere al compuesto de la invención.

Con respecto a la separación cromatográfica o CCF, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente de elución o un disolvente de revelado empleado y la razón se expresa mediante razón en volumen.

45 Con respecto a la RMN, un disolvente entre paréntesis corresponde a un disolvente usado para la medición.

50 Un nombre de compuesto usado en la presente memoria descriptiva se facilita usando el programa informático ACD/Name (marca registrada) de Advanced Chemistry Development, Lexichem Toolkit 1.4.2 de OpenEye Scientific Software, o ChemDraw (marca registrada) Ultra de PerkinElmer. Estos programas nombran generalmente un compuesto según la nomenclatura de la IUPAC. Los nombres de compuesto usados en la presente memoria descriptiva también se nombran según la nomenclatura de la IUPAC.

55 Se llevó a cabo CL-EM usando un sistema Waters i-Class en las siguientes condiciones.

60 Columna: YMC-Triart C<sub>18</sub> 2,0 mm × 30 mm, 1,9 μm, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, temperatura: 30 °C, fase móvil A: una disolución acuosa de TFA al 0,1 %, fase móvil B: una disolución en acetonitrilo de TFA al 0,1 %, gradiente (se describe la razón de la fase móvil (A) y la fase móvil (B)): de 0 a 0,10 minutos: (95 % : 5 %), de 0,10 a 1,20 minutos: desde (95 % : 5 %) hasta (5 % : 95 %), de 1,20 a 1,50 minutos: (5 % : 95 %)

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

65 A una disolución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (número de registro de CAS: 3470-50-6) (24,3 g) en acetona (160 ml), se le añadieron bromuro de bencilo (29,4 ml) y carbonato de potasio (31,1 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 40 °C durante 3,5 horas. Tras separarse por filtración los materiales insolubles, se concentró la mezcla y se lavó con un disolvente mixto de terc-butil metil éter (MTBE)-hexano (1 : 4) para dar el

compuesto del título (34,5 g) que tenía el siguiente valor de propiedad física.

CCF: Rf de 0,38 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1).

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

10 A una disolución del compuesto (34,5 g) preparado en el ejemplo comparativo 1 en tetrahidrofurano (THF) (300 ml), se le añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 3 mol/l en dietil éter, 55 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió el líquido de reacción hasta 0 °C y se vertió en disolución acuosa saturada de hielo-cloruro de amonio. Se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l a la mezcla, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para dar el compuesto del título (24,8 g) que tenía el siguiente valor de propiedad física.

15 CCF: Rf de 0,57 (hexano : acetato de etilo = 15: 1).

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

A oxiclorigenato de fósforo (26,7 g), se le añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (60 ml) gota a gota a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 20 minutos. A la mezcla, se le añadió lentamente una disolución del compuesto (24,8 g) preparado en el ejemplo comparativo 2 en cloruro de metileno (60 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se enfrió el líquido de reacción hasta 0 °C, se vertió en hielo y se agitó durante 30 minutos, y después se extrajo con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1 : 2). Se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró. Se lavó el residuo obtenido con MTBE y se secó para dar el compuesto del título (19,9 g) que tenía el siguiente valor de propiedad física.

30 CCF: Rf de 0,50 (hexano : acetato de etilo = 3 : 1).

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

35 A tianisol (35 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (140 ml) a 0 °C, y, a la mezcla, se le añadió poco a poco el compuesto (9,17 g) preparado en el ejemplo comparativo 3, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió el líquido de reacción en hielo, y se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 mol/l a la disolución de reacción y se lavó la mezcla con MTBE. A la fase acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = de 5 : 1 a 2 : 1) para dar el compuesto del título (6,03 g) que tenía el siguiente valor de propiedad física.

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

45 Ejemplo comparativo 5: 1-((6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto (8,0 g) preparado en el ejemplo comparativo 4 en DCM (340 ml), se le añadieron clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (8,4 g) (número de registro de CAS: 100202-39-9) y diisopropiletamina (9,6 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al líquido de reacción, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,7 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Al líquido de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con diol, hexano : acetato de etilo = 65 : 35 -> 35 : 65) para dar el compuesto del título (10,6 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11, 6,63, 6,57, 3,70, 3,58, 3,45-3,25, 2,60, 2,23, 2,07.

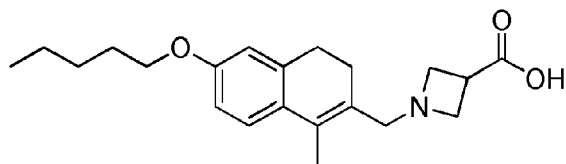
Ejemplo comparativo 6: 1-((1-metil-6-(pentiloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

60 A una disolución del compuesto (123 mg) preparado en el ejemplo comparativo 5 en DCM (4 ml), se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 17 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción, se le añadió 1-bromopentano (62 mg), y se agitó la mezcla durante 6 horas. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución acuosa de cloruro de litio al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 2 → 2 : 8) para dar el compuesto del título (108 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad

física.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,18, 6,71, 6,68, 3,95, 3,70, 3,53, 3,35-3,27, 2,67, 2,26, 2,08, 1,78, 1,45-1,35, 0,93.

5 Ejemplo comparativo 7: ácido 1-[(1-metil-6-pentoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico



10 A una disolución del compuesto (104 mg) preparado en el ejemplo comparativo 6 en metanol (3 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrarse la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: (DCM : metanol : una disolución acuosa concentrada de hidróxido de amonio = 80 : 18 : 2) = 9 : 1  $\rightarrow$  0 : 10) para dar el compuesto del título (84 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,16, 6,74, 6,71, 3,94, 3,40, 3,19, 2,59, 2,16, 2,02, 1,70, 1,36, 0,90;

CL-EM: tiempo de retención de 0,91 minutos.

20 Ejemplos comparativos 7 (1) a 7 (10):

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 4 o un derivado de aldehído correspondiente en lugar del mismo, clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo, y un haluro de alquilo correspondiente en lugar de 1-bromopentano y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5  $\rightarrow$  ejemplo comparativo 6  $\rightarrow$  ejemplo comparativo 7, o se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 4 o un derivado de aldehído correspondiente en lugar del mismo, clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo, y un alcohol correspondiente lugar de 1-butanol y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5  $\rightarrow$  el ejemplo comparativo 8 mencionado a continuación  $\rightarrow$  ejemplo comparativo 7 para dar los compuestos de los ejemplos comparativos que tenían los siguientes valores de propiedad física.

30 Ejemplo comparativo 7 (1): ácido 1-[(6-butoxi-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico, sal de amoniaco

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,16, 7,10, 6,74-6,70, 3,94, 3,42, 3,23-3,18, 2,59, 2,26, 2,02, 1,70-1,65, 1,46-1,39, 0,93;

CL-EM: tiempo de retención de 0,90 minutos.

Ejemplo comparativo 7 (2): ácido 1-[[1-metil-6-[(2S)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

40  $^1\text{H-RMN}$  (ácido acético- $d_4$ ):  $\delta$  7,29, 6,76, 6,72, 4,64, 4,43-4,41, 4,18, 3,83-3,80, 2,71, 2,30, 2,21, 1,72-1,68, 1,59-1,37, 1,28, 0,94;

45 CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 7 (3): ácido 1-[[6-(1,1,2,2,3,3,3-heptadeuteriopropoxi)-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

50  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,16, 6,74, 6,71, 3,40, 3,18, 2,59, 2,16, 2,02;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 7 (4): ácido 1-[[1-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

55  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,21, 6,87, 6,86, 6,67, 4,56, 3,60-3,00, 2,61, 2,18, 2,03;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

60 Ejemplo comparativo 7 (5): ácido 1-[[1-metil-6-(3,4,4-trifluorobut-3-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,18, 6,77, 6,75, 4,14, 3,60-3,00, 2,80, 2,60, 2,17, 2,03;

CL-EM: tiempo de retención de 0,82 minutos.

5

Ejemplo comparativo 7 (6): ácido 1-[[1-metil-6-(3,3,4,4,4-pentadeuteriobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,16, 6,74, 6,71, 3,94, 3,40, 3,19, 2,59, 2,16, 2,02, 1,66;

10

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 7 (7): ácido 1-[[1-metil-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonadeuteriobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

15

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,16, 6,74, 6,71, 3,40, 3,19, 2,59, 2,16, 2,02;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

20 Ejemplo comparativo 7 (8): ácido 1-[[6-[(E)-but-2-enoxi]-1-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,18, 6,75, 6,73, 5,83, 5,68, 4,46, 3,60-3,00, 2,60, 2,16, 2,04, 1,70;

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

25

Ejemplo comparativo 7 (9): ácido 1-[(6-butoxi-1-etil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24, 6,73, 6,68, 4,35, 4,05, 3,96, 3,91, 3,52-3,35, 2,66, 2,30, 1,76, 1,48, 1,11, 0,97;

30 CL-EM: tiempo de retención de 0,89 minutos.

Ejemplo comparativo 7 (10): ácido 1-[[6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,69, 6,28, 4,00, 3,20, 3,07, 2,68, 2,13, 1,91;

35

CL-EM: tiempo de retención de 0,82 minutos.

Ejemplo comparativo 8: 6-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

40 A una disolución de 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (número de registro de CAS: 3470-50-6) (2,0 g) en THF (40 ml), se le añadieron 1-butanol (2,3 ml), trifenilfosfina (6,5 g) y una disolución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo 2,2 mol/l, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró el líquido de reacción y, después, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 0 → 8 : 2) para dar el compuesto del título (2,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

45

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00, 6,81, 6,70, 4,01, 2,91, 2,60, 2,11, 1,78, 1,49, 0,98.

Ejemplo comparativo 9: 1-bromo-6-butoxi-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

50

Se enfrió en hielo una disolución del compuesto (770 mg) preparado en el ejemplo comparativo 8 en cloroformo (12 ml)/DMF (1,37 ml), y se añadió fosfato de tribromuro (0,83 ml) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Al líquido de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 0 → 7 : 3) para dar el compuesto del título (621 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

55

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,20, 7,82, 6,82, 6,72, 4,02, 2,80, 2,61, 1,79, 1,50, 0,99.

60

Ejemplo comparativo 10: 6-butoxi-1-ciclopropil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución del compuesto (320 mg) preparado en el ejemplo comparativo 9 en tolueno (5 ml), se le añadieron ácido ciclopropilbórico (133 mg), una disolución acuosa de fosfato de potasio 2 mol/l (1,6 ml), triciclohexilfosfina (0,064 ml), y acetato de paladio (23 mg), y se agitó la mezcla a 90 °C durante 5 horas. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite (nombre comercial), y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de

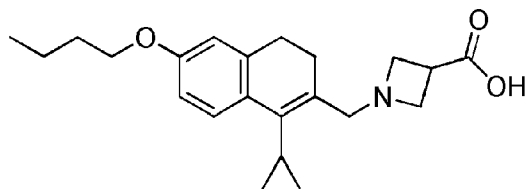
65

etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 0 → 8 : 2) para dar el compuesto del título (271 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

5

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,66, 7,78, 6,80, 6,71, 4,00, 2,67, 2,47, 1,89, 1,78, 1,50, 1,15, 0,98, 0,59.

Ejemplo comparativo 11: ácido 1-[(6-butoxi-1-ciclopropil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico



10

Se usaron el compuesto (270 mg) preparado en el ejemplo comparativo 10 y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (197 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (92 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,44, 6,74, 6,67, 3,94, 3,84-2,91, 2,14, 1,67, 1,54, 1,42, 0,96-0,91, 0,24;

CL-EM: tiempo de retención de 0,96 minutos.

20 Ejemplo comparativo 12: 6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución de 6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (número de registro de CAS: 5563-21-3) (1 g) en metanol (100 ml), se le añadió borohidruro de sodio (398 mg) a 0 °C. Se calentó la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas y, después de eso, se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después, se eliminó el disolvente mediante destilación. Se sometió el residuo obtenido a purificación basta mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) y se usó directamente en la reacción posterior. A una disolución del producto purificado de manera basta obtenido en DMF (100 ml), se le añadió oxicloruro de fósforo (2,2 g). Se calentó la disolución de reacción hasta 60 °C y se agitó durante 8 horas. Después de eso, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo, y se agitó la mezcla durante 5 minutos y, después, se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1 → 5 : 1) para dar el compuesto del título (299 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,57, 7,30-7,24, 6,82-6,78, 3,85, 3,08, 2,65, 0,92.

Ejemplo comparativo 13: 6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución del compuesto (299 mg) preparado en el ejemplo comparativo 12 en diclorometano (100 ml), se le añadió tribromuro de boro (815 mg) gota a gota a 0 °C. Después de agitarse la mezcla a 0 °C durante 3 horas, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo, y se agitó la mezcla durante 5 minutos y, después, se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1) para dar el compuesto del título (200 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

45

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,57, 7,18, 6,72, 3,08, 2,60, 0,94.

50 Ejemplo comparativo 14: (R)-6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Se sometió el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 13 a resolución óptica usando HPLC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALCEL OJ-H (4,6 mm de D. I. × 250 mm de L), fase móvil: hexano normal : 2-propanol = 80 : 20, velocidad de flujo: 1 ml/min, temperatura: 40 °C, longitud de onda: 245 nm), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título en el primer pico (tiempo de retención: aproximadamente 6,9 minutos).

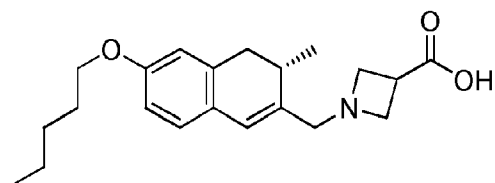
55

Ejemplo comparativo 14 (1): (S)-6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Mediante la resolución óptica en el ejemplo comparativo 14, se obtuvo el compuesto del título en el segundo pico (tiempo de retención: aproximadamente 8,1 minutos).

60

Ejemplo 15: ácido 1-(((3S)-3-metil-6-pentoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico



5

Se usaron el compuesto (2,5 g) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (2,6 g) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo 5 para dar (S)-1-((6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (3,8 g). Se usaron (S)-1-((6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (30 mg) y 1-pentanol (13,8 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (19,5 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

10

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,97, 6,71, 6,68, 6,26, 3,92, 3,60-3,00, 2,84, 2,34, 1,68, 1,45-1,26, 0,89, 0,84;

15

CL-EM: tiempo de retención de 0,91 minutos.

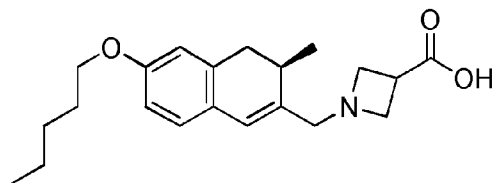
Ejemplos 15 (1) a (87)

20

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14 o el ejemplo comparativo 14 (1), clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo o un derivado de amina correspondiente en lugar del mismo, y un haluro de alquilo correspondiente en lugar de 1-bromopentano y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 6 → ejemplo comparativo 7, o el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14 o el ejemplo comparativo 14 (1), se usaron clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo o un derivado de amina correspondiente en lugar del mismo, y un alcohol correspondiente lugar de 1-butanol y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 7 para dar los siguientes compuestos de los ejemplos.

25

Ejemplo comparativo 15 (1): ácido 1-(((3R)-3-metil-6-pentoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico



30

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,97, 6,71, 6,68, 6,26, 3,92, 3,60-3,00, 2,84, 2,34, 1,68, 1,45-1,26, 0,89, 0,84;

35

CL-EM: tiempo de retención de 0,91 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (2): ácido 1-(((3S)-6-hexoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,96, 6,71, 6,67, 6,22, 3,92, 3,42, 3,21, 2,98, 2,84, 2,33, 1,68, 1,41, 1,31, 0,86;

40

CL-EM: tiempo de retención de 0,97 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (3): ácido 1-(((3R)-6-hexoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,96, 6,71, 6,67, 6,22, 3,92, 3,42, 3,21, 2,98, 2,84, 2,33, 1,68, 1,41, 1,31, 0,86;

45

CL-EM: tiempo de retención de 0,97 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (4): ácido 1-(((3S)-3-metil-6-(3-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

50

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,97, 6,72, 6,69, 6,25, 3,96, 3,65-3,00, 2,85, 2,34, 1,72, 1,59-1,47, 1,38, 1,18, 0,90, 0,88-0,83;

55

CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

## ES 2 993 172 T3

Ejemplo comparativo 15 (5): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(3-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,72, 6,69, 6,25, 3,96, 3,65-3,00, 2,85, 2,34, 1,72, 1,59-1,47, 1,38, 1,18, 0,90, 0,88-0,83;

CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (6): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,24, 3,89, 3,60-2,90, 2,84, 2,32, 1,70, 0,96, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (7): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,24, 3,89, 3,60-2,90, 2,84, 2,32, 1,70, 0,96, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (8): ácido 1-[[[(3S)-6-heptoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,25, 3,92, 3,60-3,00, 2,84, 2,33, 1,68, 1,39, 1,35-1,20, 0,87, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 1,02 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (9): ácido 1-[[[(3R)-6-heptoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,25, 3,92, 3,60-3,00, 2,84, 2,33, 1,68, 1,39, 1,35-1,20, 0,87, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 1,02 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (10): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(2R)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,68, 6,66, 6,22, 4,40, 3,60-2,95, 2,83, 2,32, 1,61, 1,50, 1,45-1,28, 1,20, 0,89, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (11): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(2R)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,68, 6,66, 6,22, 4,40, 3,60-2,95, 2,83, 2,32, 1,61, 1,50, 1,45-1,28, 1,20, 0,89, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (12): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97, 6,70-6,60, 6,45, 4,46-4,22, 4,15-3,97, 3,92, 3,60-3,30, 3,02, 2,61-2,47, 1,69, 1,59-1,31, 1,28, 0,93;

CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (13): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97, 6,70-6,60, 6,45, 4,46-4,22, 4,15-3,97, 3,92, 3,60-3,30, 3,02, 2,61-2,47, 1,69, 1,59-1,31, 1,28, 0,93;

CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (14): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(3-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,69, 6,23, 3,96, 3,60-3,00, 2,84, 2,33, 1,77, 1,59, 0,93, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,91 minutos.

5 Ejemplo comparativo 15 (15): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(3-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,69, 6,23, 3,96, 3,60-3,00, 2,84, 2,33, 1,77, 1,59, 0,93, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,91 minutos.

10 Ejemplo comparativo 15 (16): ácido 1-[[[(3S)-6-hexan-2-iloxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,68, 6,67, 6,23, 4,39, 3,60-2,97, 2,83, 2,33, 1,62, 1,52, 1,43-1,25, 1,20, 0,89-0,83;

15 CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (17): ácido 1-[[[(3R)-6-hexan-2-iloxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,68, 6,67, 6,23, 4,39, 3,60-2,97, 2,83, 2,33, 1,62, 1,52, 1,43-1,25, 1,20, 0,89-0,83;

CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

25 Ejemplo comparativo 15 (18): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(2-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,72, 6,68, 6,25, 3,80, 3,72, 3,60-2,97, 2,85, 2,34, 1,86, 1,48-1,24, 1,18, 0,96, 0,88, 0,85;

30 CL-EM: tiempo de retención de 0,96 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (19): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(2-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,72, 6,68, 6,25, 3,80, 3,72, 3,60-2,97, 2,85, 2,34, 1,86, 1,48-1,24, 1,18, 0,96, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,96 minutos.

40 Ejemplo comparativo 15 (20): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,26, 3,92, 3,60-3,01, 2,85, 2,33, 1,69, 1,57, 1,29, 0,89, 0,85;

45 CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (21): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(4-metilpentoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,71, 6,68, 6,26, 3,92, 3,60-3,01, 2,85, 2,33, 1,69, 1,57, 1,29, 0,89, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

55 Ejemplo comparativo 15 (22): ácido 1-[[[(3S)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,68, 6,21, 3,59, 3,21, 2,96, 2,84, 2,55, 2,32, 0,99, 0,84;

60 CL-EM: tiempo de retención de 0,92 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (23): ácido 1-[[[(3R)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

65 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,68, 6,21, 3,59, 3,21, 2,96, 2,84, 2,55, 2,32, 0,99, 0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,92 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (24): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(2S)-4-metilpentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

5

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,68, 6,66, 6,22, 4,46, 3,60-2,90, 2,83, 2,33, 1,73, 1,59, 1,33, 1,19, 0,91, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

10 Ejemplo comparativo 15 (25): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(2S)-4-metilpentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,68, 6,66, 6,22, 4,46, 3,60-2,90, 2,83, 2,33, 1,73, 1,59, 1,33, 1,19, 0,91, 0,88, 0,85;

15 CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (26): ácido 1-[[[(3S)-6-(3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,71, 6,68, 6,22, 3,98, 3,24, 3,02, 2,84, 2,55, 2,33, 1,63, 0,95, 0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

25 Ejemplo comparativo 15 (27): ácido 1-[[[(3R)-6-(3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,71, 6,68, 6,22, 3,98, 3,24, 3,02, 2,84, 2,55, 2,33, 1,63, 0,95, 0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

30

Ejemplo comparativo 15 (28): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(2R)-4-metilpentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

35

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,69, 6,67, 6,22, 4,46, 3,60-2,90, 2,84, 2,33, 1,73, 1,59, 1,34, 1,20, 0,91, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (29): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(2R)-4-metilpentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

40

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,69, 6,67, 6,22, 4,46, 3,60-2,90, 2,84, 2,33, 1,73, 1,59, 1,34, 1,20, 0,91, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

45 Ejemplo comparativo 15 (30): ácido 1-[[[(3S)-6-hexan-3-iloxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,69, 6,67, 6,23, 4,24, 3,60-2,90, 2,84, 2,33, 1,56, 1,34, 0,88;

50 CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (31): ácido 1-[[[(3R)-6-hexan-3-iloxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,69, 6,67, 6,23, 4,24, 3,60-2,90, 2,84, 2,33, 1,56, 1,34, 0,88;

CL-EM: tiempo de retención de 0,94 minutos.

60 Ejemplo comparativo 15 (32): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(2-metilhexan-3-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,93, 6,69, 6,68, 6,21, 4,12, 3,60-2,90, 2,83, 2,32, 1,91, 1,51, 1,39, 1,29, 0,91, 0,88, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,98 minutos.

65

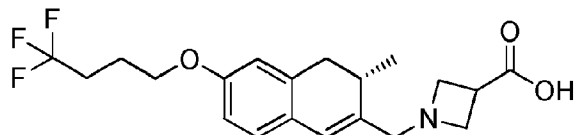
Ejemplo comparativo 15 (33): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(2-metilhexan-3-iloxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-

3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,93, 6,69, 6,68, 6,21, 4,12, 3,60-2,90, 2,83, 2,32, 1,91, 1,51, 1,39, 1,29, 0,91, 0,88, 0,86;

5 CL-EM: tiempo de retención de 0,98 minutos.

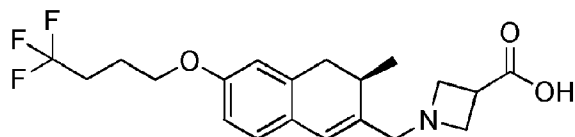
Ejemplo 15 (34): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,71, 6,68, 6,20, 3,98, 3,46-3,36, 3,24-3,12, 2,96, 2,82, 2,49, 2,39, 2,31, 1,89, 0,83;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

15 Ejemplo comparativo 15 (35): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



20 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95, 6,71, 6,68, 6,20, 3,98, 3,46-3,36, 3,24-3,12, 2,96, 2,82, 2,49, 2,39, 2,31, 1,89, 0,83;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

25 Ejemplo comparativo 15 (36): ácido 1-[[[(3S)-6-[(E)-but-2-enoxi]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,71, 6,68, 6,23, 5,82, 5,68, 4,44, 3,90-2,95, 2,84, 2,33, 1,70, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,82 minutos.

30 Ejemplo comparativo 15 (37): ácido 1-[[[(3R)-6-[(E)-but-2-enoxi]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,71, 6,68, 6,23, 5,82, 5,68, 4,44, 3,90-2,95, 2,84, 2,33, 1,70, 0,85;

35 CL-EM: tiempo de retención de 0,82 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (38): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(3-metilbut-2-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,68, 6,23, 5,41, 4,48, 3,80-2,95, 2,84, 2,33, 1,74, 1,70, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

45 Ejemplo comparativo 15 (39): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(3-metilbut-2-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96, 6,72, 6,68, 6,23, 5,41, 4,48, 3,80-2,95, 2,84, 2,33, 1,74, 1,70, 0,85;

50 CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (40): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(3,4,4-trifluorobut-3-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,74, 6,71, 6,24, 4,13, 3,75-2,95, 2,84, 2,78, 2,33, 0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (41): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(3,4,4-trifluorobut-3-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,74, 6,71, 6,24, 4,13, 3,75-2,95, 2,84, 2,78, 2,33, 0,84;

5

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (42): ácido 1-[[[(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

10

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,72, 6,65, 6,31, 3,93, 3,85-3,05, 2,87, 2,37, 1,68, 1,48, 0,92, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

15 Ejemplo comparativo 15 (43): ácido 1-[[[(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,72, 6,65, 6,31, 3,93, 3,85-3,05, 2,87, 2,37, 1,68, 1,48, 0,92, 0,85;

20

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (44): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

25

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,74, 6,71, 6,31, 4,01, 3,94-3,01, 2,87, 2,40, 1,92, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (45): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

30

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,74, 6,71, 6,31, 4,01, 3,94-3,01, 2,87, 2,40, 1,92, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

35

Ejemplo comparativo 15 (46): ácido 1-[[[(3S)-6-[(E)-but-2-enoxi]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

40

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,72, 6,69, 6,29, 5,83, 5,68, 4,44, 3,85-3,00, 2,87, 2,40-2,34, 1,70, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (47): ácido 1-[[[(3R)-6-[(E)-but-2-enoxi]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

45

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,72, 6,69, 6,29, 5,83, 5,68, 4,44, 3,85-3,00, 2,87, 2,40-2,34, 1,70, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

50 Ejemplo comparativo 15 (48): ácido 1-[[[(3S)-6-but-2-ynoxí-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,76-6,71, 6,30, 4,70, 3,84-2,98, 2,87, 2,42-2,34, 1,83, 0,86;

55

CL-EM: tiempo de retención de 0,74 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (49): ácido 1-[[[(3R)-6-but-2-ynoxí-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,76-6,71, 6,30, 4,70, 3,84-2,98, 2,87, 2,42-2,34, 1,83, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,74 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (50): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-(3-metilbut-2-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

65

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,73, 6,69, 6,29, 5,41, 4,49, 3,85-3,04, 2,87, 2,41-2,34, 1,74, 1,70, 0,86;

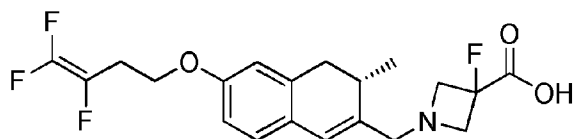
CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

5 Ejemplo comparativo 15 (51): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(3-metilbut-2-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,73, 6,69, 6,29, 5,41, 4,49, 3,85-3,04, 2,87, 2,41-2,34, 1,74, 1,70, 0,86;

10 CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

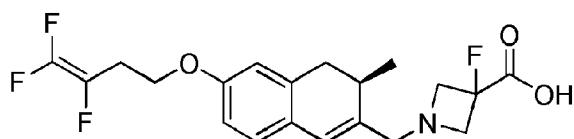
Ejemplo comparativo 15 (52): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-(3,4,4-trifluorobut-3-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,75, 6,72, 6,29, 4,13, 3,82-3,08, 2,87, 2,78, 2,41-2,34, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

20 Ejemplo comparativo 15 (53): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(3,4,4-trifluorobut-3-enoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,01, 6,75, 6,72, 6,29, 4,13, 3,82-3,08, 2,87, 2,78, 2,41-2,34, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

30 Ejemplo comparativo 15 (54): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,69, 6,67, 6,29, 4,41, 3,85-2,98, 2,86, 2,41-2,34, 1,61, 1,49, 1,44-1,31, 1,20, 0,89, 0,86;

35 CL-EM: tiempo de retención de 0,87 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (55): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-[(2S)-pentan-2-il]oxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,69, 6,67, 6,29, 4,41, 3,85-2,98, 2,86, 2,41-2,34, 1,61, 1,49, 1,44-1,31, 1,20, 0,89, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,87 minutos.

45 Ejemplo comparativo 15 (56): ácido 1-[[[(3S)-6-etoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,71, 6,68, 6,29, 3,99, 3,60-2,97, 2,87, 2,38, 1,30, 0,86;

50 CL-EM: tiempo de retención de 0,71 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (57): ácido 1-[[[(3R)-6-etoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoroazetidín-3-carboxílico

55 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,71, 6,68, 6,29, 3,99, 3,60-2,97, 2,87, 2,38, 1,30, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,71 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (58): ácido 3-fluoro-1-(((3S)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,99, 6,72, 6,69, 6,31, 3,89, 3,60-3,00, 2,87, 2,38, 1,70, 0,96, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (59): ácido 3-fluoro-1-(((3R)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

10

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,99, 6,72, 6,69, 6,31, 3,89, 3,60-3,00, 2,87, 2,38, 1,70, 0,96, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

15

Ejemplo comparativo 15 (60): ácido 3-fluoro-1-(((3S)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)pirrolidín-3-carboxílico

20

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,96, 6,72, 6,68, 6,29, 3,90, 3,70-3,10, 2,89, 2,36, 2,10, 1,70, 0,97, 0,88;

CL-EM: tiempo de retención de 0,80 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (61): ácido 3-fluoro-1-(((3R)-3-metil-6-propoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)pirrolidín-3-carboxílico

25

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,96, 6,72, 6,68, 6,29, 3,90, 3,70-3,10, 2,89, 2,36, 2,10, 1,70, 0,97, 0,88;

CL-EM: tiempo de retención de 0,80 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (62): ácido 1-(((3S)-3-metil-6-((2R)-2-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

30

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,75, 6,73, 6,41, 3,81, 3,74, 3,10, 2,89, 1,81-1,75, 1,62-1,56, 1,53-1,47, 1,43-1,38, 1,37-1,33, 1,28-1,20, 1,18, 0,96, 0,90, 0,85;

35

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (63): ácido 1-(((3R)-3-metil-6-((2R)-2-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

40

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,76, 6,73, 6,42, 3,82, 3,73, 3,09, 2,89, 2,55, 1,82-1,75, 1,62-1,57, 1,52-1,47, 1,45-1,33, 1,26-1,19, 1,18, 0,96, 0,90, 0,88, 0,85;

45

CL-EM: tiempo de retención de 0,92 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (64): ácido 1-(((3S)-3-metil-6-((2S)-2-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

50

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,76, 6,73, 6,42, 3,82, 3,73, 3,09, 2,89, 2,55, 1,82-1,75, 1,62-1,57, 1,52-1,47, 1,45-1,33, 1,26-1,19, 1,18, 0,96, 0,90, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,92 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (65): ácido 1-(((3R)-3-metil-6-((2S)-2-metilbutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

55

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,75, 6,73, 6,41, 3,81, 3,74, 3,10, 2,89, 1,81-1,75, 1,62-1,56, 1,53-1,47, 1,43-1,38, 1,37-1,33, 1,28-1,20, 1,18, 0,96, 0,90, 0,85;

60

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (66): ácido 3-fluoro-1-(((3S)-3-metil-6-(2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxílico

65

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,00, 6,73, 6,69, 6,29, 3,71, 3,10, 2,88, 2,02-1,95, 1,18, 0,97, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (67): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

5

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,00, 6,73, 6,69, 6,29, 3,71, 3,10, 2,88, 2,02-1,95, 1,18, 0,97, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

10 Ejemplo comparativo 15 (68): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,04, 6,75, 6,72, 6,43, 3,72, 3,09, 2,89, 2,54, 2,03-1,95, 1,18, 0,96, 0,85;

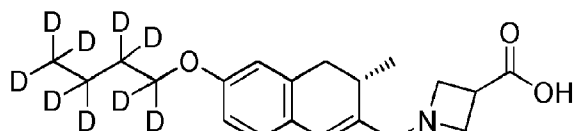
15 CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (69): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

20  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,04, 6,75, 6,72, 6,43, 3,72, 3,09, 2,89, 2,54, 2,03-1,95, 1,18, 0,96, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

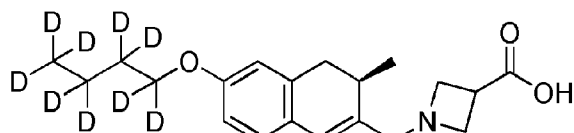
25 Ejemplo comparativo 15 (70): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonadeuteriobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



30  $^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  6,97, 6,72-6,65, 6,37, 3,94, 3,87, 3,71, 3,62, 3,45, 3,38-3,29, 2,98, 2,59, 2,37, 0,92;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

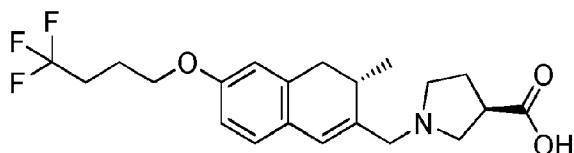
35 Ejemplo comparativo 15 (71): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonadeuteriobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



40  $^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  6,97, 6,72-6,65, 6,37, 3,94, 3,87, 3,71, 3,62, 3,45, 3,38-3,29, 2,98, 2,59, 2,37, 0,92;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (72): ácido (3R)-1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]pirrolidín-3-carboxílico



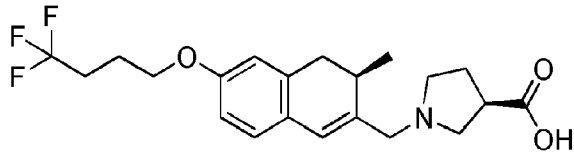
45

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6,97, 6,75, 6,70, 6,28, 4,01, 3,60-3,10, 3,00-2,80, 2,60-2,35, 2,05-1,85, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

50

Ejemplo comparativo 15 (73): ácido (3R)-1-[[[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]pirrolidín-3-carboxílico



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,75, 6,70, 6,28, 4,01, 3,60-3,10, 3,00-2,80, 2,60-2,35, 2,05-1,85, 0,86;

5 CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (74): ácido (3S)-3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]pirrolidin-3-carboxílico

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,75, 6,70, 6,31, 4,01, 3,65-2,80, 2,60-2,30, 2,20-2,03, 1,91, 0,88;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

15 Ejemplo comparativo 15 (75): ácido (3S)-3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]pirrolidin-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97, 6,75, 6,70, 6,31, 4,01, 3,65-2,80, 2,60-2,30, 2,20-2,03, 1,91, 0,88;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

20 Ejemplo comparativo 15 (76): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00, 6,79, 6,75-6,70, 6,27-6,20, 4,72, 3,60-3,24, 2,86, 2,33, 0,85;

25 CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (77): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00, 6,79, 6,75-6,70, 6,27-6,20, 4,72, 3,60-3,24, 2,86, 2,33, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

35 Ejemplo comparativo 15 (78): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-[(Z)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00, 6,79, 6,76-6,70, 6,25-6,21, 4,72, 2,86, 2,52, 2,35, 0,85;

40 CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (79): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-[(Z)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

45 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,00, 6,79, 6,76-6,70, 6,25-6,21, 4,72, 2,86, 2,52, 2,35, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

50 Ejemplo comparativo 15 (80): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-6-(4-metoxibutan-2-iloxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,70, 6,67, 6,29, 4,60, 3,81-3,67, 3,21, 2,86, 2,87, 1,88-1,83, 1,80-1,73, 1,23, 0,87;

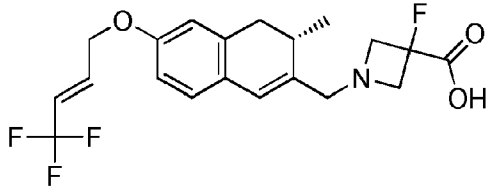
CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

55 Ejemplo comparativo 15 (81): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-6-(4-metoxibutan-2-iloxi)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98, 6,70, 6,67, 6,29, 4,60, 3,81-3,67, 3,21, 2,86, 2,87, 1,88-1,83, 1,80-1,73, 1,23, 0,87;

60 CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

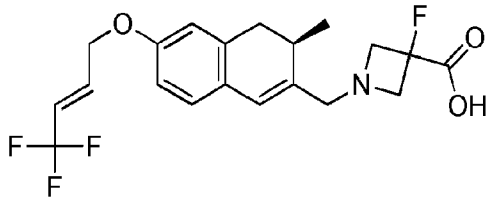
Ejemplo comparativo 15 (82): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina]-3-carboxílico



$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,80, 6,75, 6,71, 6,30, 6,25-6,20, 4,73, 2,89, 2,55, 2,52, 2,39, 0,87;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (83): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina]-3-carboxílico



$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,03, 6,80, 6,75, 6,71, 6,30, 6,25-6,20, 4,73, 2,89, 2,55, 2,52, 2,39, 0,87;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (84): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-[(Z)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina]-3-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,04, 6,80, 6,76, 6,71, 6,32, 6,26-6,16, 4,72, 2,90, 0,85;

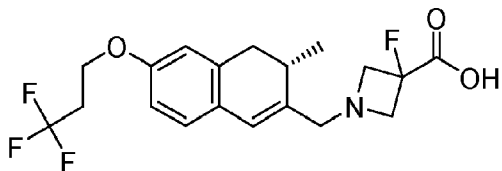
CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (85): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-[(Z)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina]-3-carboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,04, 6,80, 6,76, 6,71, 6,32, 6,26-6,16, 4,72, 2,90, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,83 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (86): ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidina]-3-carboxílico

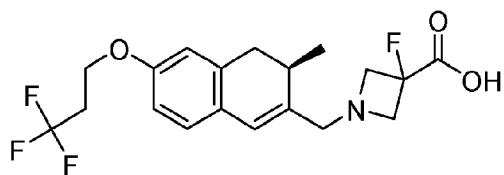


$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,05, 6,79, 6,75, 6,41, 4,19, 3,50-3,10, 2,91, 2,77, 2,60-2,53, 2,52, 2,45-2,36, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

Ejemplo comparativo 15 (87): ácido 3-fluoro-1-[[[(3R)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidina]-3-carboxílico

40



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,05, 6,79, 6,75, 6,41, 4,19, 3,50-3,10, 2,91, 2,77, 2,60-2,53, 2,52, 2,45-2,36, 0,86;

5 CL-EM: tiempo de retención de 0,78 minutos.

Ejemplo comparativo 16: 1-(((3S)-3-metil-6-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

10 Se usaron el compuesto (2,5 g) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (2,6 g) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar (S)-1-((6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (3,8 g). Se usaron (S)-1-((6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (50 mg) y 3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (31,7 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 8 para dar el  
15 compuesto del título (18,0 mg).

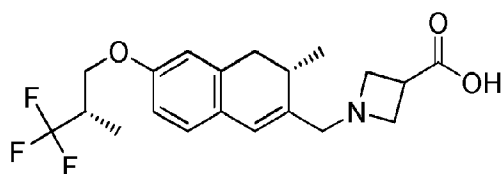
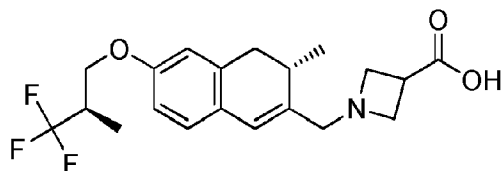
Ejemplo comparativo 17: 1-(((S)-3-metil-6-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo y 1-(((S)-3-metil-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

20

Se sometió el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 16 a resolución óptica usando SFC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALPAK IC (10 mm × 250 mm), fase móvil: CO<sub>2</sub> : (DEA al 0,1 %/EA/IPA) = 9:1, velocidad de flujo: 30 ml/min, presión: 100 bar, longitud de onda: 254 nm, temperatura de columna: 35 °C). En las condiciones de resolución óptica anteriormente mencionadas, se obtuvieron las sustancias ópticamente activas  
25 del compuesto preparado en el ejemplo comparativo 16 en el primer pico (tiempo de retención: aproximadamente 9,00 minutos) y en el segundo pico (tiempo de retención: aproximadamente 12,16 minutos), respectivamente.

Ejemplo comparativo 18: ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico y ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

30



35

Se sometió cada uno del compuesto del primer pico (5,0 mg) o el compuesto del segundo pico (6,0 mg) obtenidos mediante resolución óptica en el ejemplo comparativo 17 a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar los compuestos del título (obtenido a partir del primer pico: 4,2 mg, obtenido a partir del segundo pico: 4,7 mg) que tenían los siguientes valores de propiedad física.

40

Obtenido a partir del primer pico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,03, 6,75, 6,73, 6,41, 3,80, 3,75, 3,40, 3,10, 2,89, 2,62, 2,57-2,46, 2,42-2,36, 1,80-1,75, 1,62-1,57, 1,53-1,47, 1,43-1,38, 1,38-1,33, 1,25-1,20, 1,18, 0,96, 0,90, 0,85;

45

CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

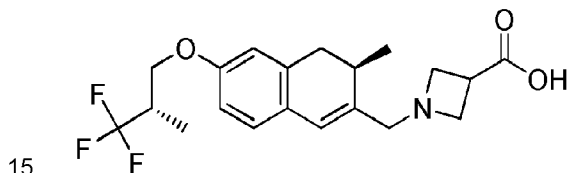
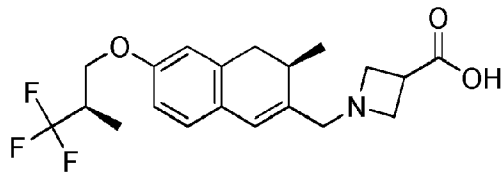
Obtenido a partir del segundo pico

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,75, 6,71, 6,22, 6,10, 4,02, 3,23-3,12, 2,95, 2,91-2,87, 2,85, 2,33, 1,19, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

5 Ejemplo comparativo 18 (1): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico y ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

10 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14, clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo, y 3,3,3-trifluoro-2-metil-propan-1-ol y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 17 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,03, 6,75, 6,73, 6,41, 3,80, 3,75, 3,40, 3,10, 2,89, 2,62, 2,57-2,46, 2,42-2,36, 1,80-1,75, 1,62-1,57, 1,53-1,47, 1,43-1,38, 1,38-1,33, 1,25-1,20, 1,18, 0,96, 0,90, 0,85;

20 CL-EM: tiempo de retención de 0,84 minutos.

o

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,75, 6,71, 6,22, 6,10, 4,02, 3,23-3,12, 2,95, 2,91-2,87, 2,85, 2,33, 1,19, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

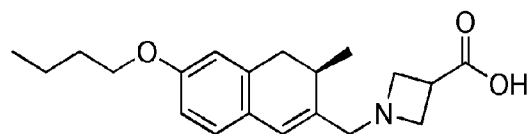
Ejemplo comparativo 19: 1-[(6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxilato de metilo

30 Se usaron el compuesto (250 mg) preparado en el ejemplo comparativo 13 y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (242 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar un derivado de éster correspondiente. Se usaron el derivado de éster obtenido (100 mg) y 1-butanol (39 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 8 para dar el compuesto del título (120 mg).

35 Ejemplo comparativo 20: (R)-1-[(6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxilato de metilo y (S)-1-[(6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxilato de metilo

40 Se sometió el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 19 a resolución óptica usando SFC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALPAK ID (10 mm de D. l. × 250 mm de L), fase móvil: CO<sub>2</sub> : (DEA al 0,1 %/MeOH) = 95 : 5, velocidad de flujo: 30 ml/min, presión: 100 bar, longitud de onda: 220 nm, temperatura de columna: 35 °C). En las condiciones de resolución óptica anteriormente mencionadas, se obtuvieron las sustancias ópticamente activas del compuesto preparado en el ejemplo comparativo 19 en el primer pico (tiempo de retención: aproximadamente 4,62 minutos) y en el segundo pico (tiempo de retención: aproximadamente 7,02 minutos), respectivamente.

45 Ejemplo comparativo 21: ácido 1-[[[(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico y ácido 1-[[[(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



50



carboxilato de metilo y (S)-1-((5-fluoro-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

5 Se sometió el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 25 a resolución óptica usando SFC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALPAK IC (10 mm × 250 mm), fase móvil: CO<sub>2</sub> : (DEA al 0,1 %/EA) = 95 : 5, velocidad de flujo: 30 ml/min, presión: 100 bar, longitud de onda: 254 nm, temperatura de columna: 35 °C). En las condiciones de resolución óptica anteriormente mencionadas, se obtuvieron las sustancias ópticamente activas del ejemplo comparativo 25 en el primer pico (tiempo de retención: aproximadamente 5,99 minutos) y en el segundo pico (tiempo de retención: aproximadamente 7,67 minutos), respectivamente.

10 Ejemplo comparativo 27: ácido (R)-1-[[5-fluoro-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico y ácido (S)-1-[[5-fluoro-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

15 Se sometieron cada uno del compuesto del primer pico (72 mg) o el compuesto del segundo pico (52 mg) obtenidos mediante resolución óptica en el ejemplo comparativo 26 a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar los compuestos del título (obtenido a partir del primer pico: 43 mg, obtenido a partir del segundo pico: 39 mg) que tenían los siguientes valores de propiedad física.

20 El primer pico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80, 6,71, 6,47, 4,39, 4,30, 4,09-3,97, 3,91, 3,54, 3,44, 2,90, 2,81, 2,62, 2,33, 2,07, 0,94;

CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

25

El segundo pico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80, 6,71, 6,47, 4,38, 4,29, 4,09-3,97, 3,90, 3,53, 3,43, 2,90, 2,81, 2,62, 2,33, 2,07, 0,93;

30 CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 28: ácido 3-fluoro-1-[[5-fluoro-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico

35 Se usaron el compuesto (370 mg) preparado en el ejemplo comparativo 24, 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (124 mg), y clorhidrato de 3-fluoroazetidín-3-carboxilato de metilo (48,8 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 13 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (34,9 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,95-6,86, 6,32, 4,08, 3,80-2,89, 2,73, 2,47-2,37, 1,94, 0,87;

CL-EM: tiempo de retención de 0,82 minutos.

Ejemplo comparativo 29: 2,4,6-triisopropilbencenosulfonohidrazida

45

A una disolución de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (número de registro de CAS: 6553-96-4) (10 g) en THF (30 ml), se le añadió gradualmente hidrato de hidrazina (2,3 g) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas. Al líquido de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo obtenido con hexano, y después se secó para dar el compuesto del título (7,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

50

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,46, 4,18, 2,92, 1,30-1,24.

55 Ejemplo comparativo 30: (E)-2,4,6-triisopropil-N'-(6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)bencenosulfonohidrazida

60 A una disolución de 6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (número de registro de CAS: 5563-21-3) (4,0 g) en metanol (40 ml), se le añadió el compuesto (7,0 g) preparado en el ejemplo comparativo 29, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con NH, hexano : acetato de etilo = 8 : 2 → 5 : 5) para dar el compuesto del título (4,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

65 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,45, 7,69, 7,23, 6,72-6,67, 4,34, 3,73, 2,91, 2,84, 2,72, 2,40, 2,04-1,80, 1,26-1,17, 1,02.

## Ejemplo comparativo 31: 4-fluoro-7-metoxi-2-metil-1,2-dihidronaftaleno

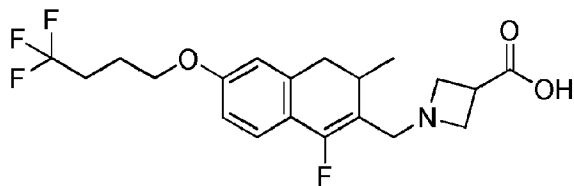
A una disolución del compuesto (2,0 g) preparado en el ejemplo comparativo 30 en THF (21 ml), se le añadió una disolución en hexano (6,0 ml) de n-butil-litio 1,55 M a -78 °C, y se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Después de enfriarse de nuevo la mezcla hasta -78 °C, se añadió a la misma una disolución en THF (6,0 ml) de N-fluorobencenosulfonimida (3,3 g), y se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al líquido de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 0 → 8 : 2) para dar una mezcla (550 mg) que contenía el compuesto del título.

## Ejemplo comparativo 32: 1-fluoro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución de la mezcla (550 mg) preparada en el ejemplo comparativo 31 en DMF (5 ml), se le añadió oxiclورو de fósforo (1,2 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Al líquido de reacción, se le vertió agua, y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 0 → 7 : 3) para dar el compuesto del título (154 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,11, 7,59, 6,99, 6,96, 3,84, 3,10-2,95, 2,69, 0,86.

Ejemplo comparativo 33: ácido 1-[[1-fluoro-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



Se usaron el compuesto (150 mg) preparado en el ejemplo comparativo 32, clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (64,1 mg), y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (8,2 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 13 → ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (8,1 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,22, 6,85, 6,81, 4,05, 3,60-3,00, 2,92, 2,42, 1,93, 0,89;

CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

## Ejemplo comparativo 34: 1-bromo-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución mixta de DCM (7,5 l) y DMF (1,5 l), se le añadió tribromuro de fósforo (1,5 l) gota a gota a de 0 a 5 °C, y se agitó la mezcla a de 25 a 30 °C durante 1 hora. Se añadió una disolución de 6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (número de registro de CAS: 5563-21-3) (750 g) en DCM (3,75 l) gota a gota a la misma a de 25 a 30 °C, y se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 hora. Se enfrió el líquido de reacción hasta 25 °C y se vertió en hielo triturado. Se ajustó la disolución obtenida a pH de 7 a 8 con una disolución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua fría, se secó sobre sulfato de sodio, y se eliminó el disolvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (500 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,18, 7,82, 6,82, 6,74, 3,85, 3,21, 3,07, 2,60, 0,84;

Ejemplo comparativo 35: 1-bromo-6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

A una disolución del compuesto (525 g) preparado en el ejemplo comparativo 34 en DCM (4,2 l), se le añadió una disolución en DCM (5,6 l) de tribromuro de boro 1 mol/l gota a gota a de 10 a 20 °C, y se agitó la mezcla a de 20 a 30 °C durante 6 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua helada, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadirse DCM al líquido de reacción, se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM que contenía metanol al 10 %. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, y se secó sobre sulfato de sodio y, después, se eliminó el disolvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (350 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,18, 7,81, 6,79, 6,67, 5,22, 3,22, 3,04, 2,58, 0,85.

Ejemplo comparativo 36: 6-hidroxi-1,3-dimetil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

5

A una disolución del compuesto (350 g) preparado en el ejemplo comparativo 35 en 1,4-dioxano (4,9 l), se le añadieron ácido metilborónico (235,2 g), carbonato de potasio (726 g), y Rac BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 40,78 g) bajo atmósfera de argón, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir acetato de paladio (17,64 g) a la misma a de 25 a 30 °C, se calentó el líquido de reacción a 90 °C durante 4 horas. Se enfrió el líquido de reacción obtenido hasta 25 °C y después se vertió en agua helada. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, seguido por lavado con acetato de etilo. Se ajustó el filtrado a pH de 2 a 3 con una disolución de ácido clorhídrico 2 N, y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio y, después, se eliminó el disolvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (151 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

10

15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,21, 9,89, 7,48, 6,70, 6,65, 2,97, 2,81, 2,58-2,45, 2,44, 0,71.

Ejemplo comparativo 37: (R)-6-hidroxi-1,3-dimetil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído y (S)-6-hidroxi-1,3-dimetil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

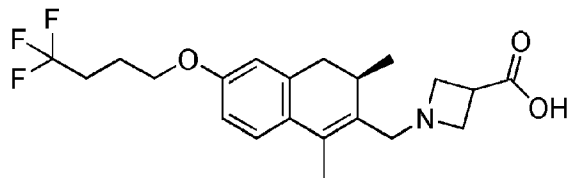
20

Se sometió el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 36 a resolución óptica usando SFC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALCEL OJ-H (30 mm × 250 mm), fase móvil:  $\text{CO}_2$  : 2-propanol = 85 : 15, velocidad de flujo: 90 g/min, presión: 100,0 bar, longitud de onda: 320 nm). Se analizaron las sustancias ópticamente activas del ejemplo comparativo 36 obtenidas en las condiciones de resolución óptica anteriormente mencionadas mediante SFC (columna usada: Daicel Corporation CHIRALPAK-IG (46 mm × 250 mm), fase móvil:  $\text{CO}_2$  : metanol = 80 : 20, velocidad de flujo: 3 ml/min, presión: 100 bar, longitud de onda: 214 nm, temperatura de columna: 30 °C) y, como resultado, los tiempos de retención del primer pico y el segundo pico fueron de 2,45 minutos y 4,77 minutos, respectivamente.

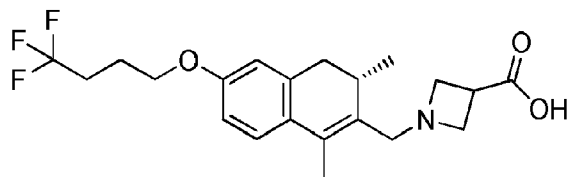
25

30

Ejemplo comparativo 38: ácido 1-[[[(3R)-1,3-dimetil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico o ácido 1-[[[(3S)-1,3-dimetil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico



35



Se usaron la sustancia ópticamente activa (1,0 g) en el primer pico preparada en el ejemplo comparativo 37, clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (970 mg), y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (85 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (112 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

40

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,19, 6,77-6,72, 4,02, 3,90-2,88, 2,80, 2,48-2,36, 2,02, 1,92, 0,74;

45

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

Ejemplo comparativo 39: (3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

Se usaron el compuesto (300 mg) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1) y 1-bromobutano (240 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 6 para dar el compuesto del título (351 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

50

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,54, 7,42, 7,37, 6,88, 6,85, 4,03, 3,01-2,84, 2,67, 1,71, 1,44, 0,94, 0,82;

55

CL-EM: tiempo de retención de 1,25 minutos.

Ejemplo comparativo 39 (1): (3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

5 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14 y 1-bromobutano y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 6 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,54, 7,42, 7,37, 6,88, 6,85, 4,03, 3,01-2,84, 2,67, 1,71, 1,44, 0,94, 0,82;

10 CL-EM: tiempo de retención de 1,25 minutos.

Ejemplo comparativo 40: ácido 1-[[[(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-metil-3-azetidincarboxílico

15 Se usaron el compuesto (55 mg) preparado en el ejemplo comparativo 39 y 3-metilazetidín-3-carboxilato de etilo (25 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (28,6 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

$^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,06, 6,78-6,70, 6,56, 4,40, 4,34, 4,07-3,94, 3,93-3,83, 3,04, 2,66, 2,42, 1,77, 1,60-1,46, 1,01, 0,96;

20 CL-EM: tiempo de retención de 0,89 minutos.

Ejemplos comparativos 40 (1) a (3)

25 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 39 o el ejemplo comparativo 39 (1) y azetidín-3-carboxilato de etilo o un derivado de amina correspondiente en lugar del mismo y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar los siguientes compuestos de los ejemplos comparativos.

30 Ejemplo comparativo 40 (1): ácido 1-[[[(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-metil-3-azetidincarboxílico

$^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,06, 6,78-6,70, 6,56, 4,40, 4,34, 4,07-3,94, 3,93-3,83, 3,04, 2,66, 2,42, 1,77, 1,60-1,46, 1,01, 0,96;

35 CL-EM: tiempo de retención de 0,89 minutos.

Ejemplo comparativo 40 (2): ácido 1-[[[(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-metoxi-3-azetidincarboxílico

40  $^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,07, 6,78-6,70, 6,58, 4,46, 4,40, 4,23-4,06, 4,03-3,92, 3,36, 3,05, 2,66, 2,44, 1,77, 1,52, 1,01, 0,97;

45 CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 40 (3): ácido 1-[[[(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-metoxi-3-azetidincarboxílico

50  $^1\text{H-RMN}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  7,07, 6,78-6,70, 6,58, 4,46, 4,40, 4,23-4,06, 4,03-3,92, 3,36, 3,05, 2,66, 2,44, 1,77, 1,52, 1,01, 0,97;

CL-EM: tiempo de retención de 0,88 minutos.

Ejemplo comparativo 41: (3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

55 Se usaron el compuesto (312 mg) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1) y 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (348 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 6 para dar el compuesto del título (502 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

60  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,55, 7,43, 7,39, 6,90, 6,87, 4,10, 3,02-2,85, 2,68, 2,47-2,35, 1,95, 0,82;

CL-EM: tiempo de retención de 1,13 minutos.

Ejemplo comparativo 41 (1): (3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftaleno-2-carbaldehído

65 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14 y 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano y se sometieron

a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 6 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55, 7,43, 7,39, 6,90, 6,87, 4,10, 3,02-2,85, 2,68, 2,47-2,35, 1,95, 0,82;

5

CL-EM: tiempo de retención de 1,13 minutos.

Ejemplo comparativo 42: ácido 3-hidroxi-1-[[{(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

10

Se usaron el compuesto (50 mg) preparado en el ejemplo comparativo 41 y clorhidrato de 3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de metilo (42 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (8,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,94, 6,69-6,60, 6,41, 4,22, 3,99-3,79, 2,92, 2,53, 2,38-2,17, 1,92, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

20 Ejemplo comparativo 42 (1): ácido 3-hidroxi-1-[[{(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 41 (1) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de metilo y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

25

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,94, 6,69-6,60, 6,41, 4,22, 3,99-3,79, 2,92, 2,53, 2,38-2,17, 1,92, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,81 minutos.

30

Ejemplo comparativo 43: N-[[{(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-N-metil-β-alaninato de terc-butilo

Se usaron el compuesto (55 mg) preparado en el ejemplo comparativo 39 y 3-(metilamino)propanoato de terc-butilo (47 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar una mezcla (23,9 mg) que contenía el compuesto del título.

35

Ejemplo comparativo 43 (1): N-[[{(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]-N-metil-β-alaninato de terc-butilo

40 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 39 (1) y 3-(metilamino)propanoato de terc-butilo y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar una mezcla que contenía el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 44: ácido 3-[[{(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}(metil)amino]propanoico

45

A una disolución de la mezcla (23,9 mg) preparada en el ejemplo comparativo 43 en diclorometano (0,48 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de concentrarse el líquido de reacción a presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : (DCM : metanol : disolución acuosa concentrada de hidróxido de amonio = 80 : 18 : 2) = 9 : 1 → 0 : 10) para dar el compuesto del título (12,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

50

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,04, 6,77-6,70, 6,57, 3,99, 3,85, 3,73, 3,32-3,24, 3,23-3,14, 3,10, 2,67, 2,59, 2,56-2,47, 1,77, 1,53, 1,04-0,97;

55

CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

Ejemplos comparativos 44 (1) a (3)

60 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 39 o el ejemplo comparativo 39 (1) y 3-(metilamino)propanoato de terc-butilo o un derivado de amina correspondiente en lugar del mismo y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 44 para dar los siguientes compuestos de los ejemplos comparativos.

65 Ejemplo comparativo 44 (1): ácido 3-[[{(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}(metil)amino]propanoico

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,04, 6,77-6,70, 6,57, 3,99, 3,85, 3,73, 3,32-3,24, 3,23-3,14, 3,10, 2,67, 2,59, 2,56-2,47, 1,77, 1,53, 1,04-0,97;

CL-EM: tiempo de retención de 0,95 minutos.

5 Ejemplo comparativo 44 (2): ácido 3-(((3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]amino)propanoico

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,06, 6,79-6,70, 6,62, 4,08-3,94, 3,71, 3,46-3,40, 3,28-3,17, 3,11, 2,87, 2,75-2,50, 1,77, 1,53, 1,05-0,94;

10 CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

Ejemplo comparativo 44 (3): ácido 3-(((3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]amino)propanoico

15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,06, 6,79-6,70, 6,62, 4,08-3,94, 3,71, 3,46-3,40, 3,28-3,17, 3,11, 2,87, 2,75-2,50, 1,77, 1,53, 1,05-0,94;

CL-EM: tiempo de retención de 0,93 minutos.

20 Ejemplo comparativo 45: 1-[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]etan-1-ol

25 Se enfrió una disolución del compuesto (502 mg) preparado en el ejemplo comparativo 41 en THF (2,5 ml) hasta -78 °C, se añadió una disolución de cloruro de metilmagnesio 3 mol/l en THF (2,8 ml) a la misma, y se agitó la mezcla. Al líquido de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1 → 1 : 1) para dar el compuesto del título (410 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,02-6,95, 6,74, 6,70, 6,32, 6,23, 4,81, 4,74, 4,25-4,13, 4,10-3,94, 2,86, 2,45-2,31, 1,93, 1,26, 1,24, 0,88, 0,86.

Ejemplo comparativo 45 (1): 1-[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]etan-1-ol

35 Se usó el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 41 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 45 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,02-6,95, 6,74, 6,70, 6,32, 6,23, 4,81, 4,74, 4,25-4,13, 4,10-3,94, 2,86, 2,45-2,31, 1,93, 1,26, 1,24, 0,88, 0,86.

40 Ejemplo comparativo 46: 1-[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]etan-1-ona

45 A una disolución del compuesto (410 mg) preparado en el ejemplo comparativo 45 en diclorometano (4,1 ml), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (número de registro de CAS: 87413-09-0) (1,5 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Al líquido de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se usó directamente el residuo obtenido en la reacción posterior en un estado sin purificar.

50 Ejemplo comparativo 46 (1): 1-[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]etan-1-ona

55 Se usó el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 45 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 46 para dar el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 47: ácido 1-{1-[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]etil}-3-azetidincarboxílico

60 Se usaron el compuesto (40 mg) preparado en el ejemplo comparativo 46 y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (39 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (14,2 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,03-6,95, 6,73, 6,72-6,66, 6,27, 6,25, 4,01, 3,50-2,99, 2,93-2,70, 2,46-2,28, 1,92, 1,07, 1,03, 0,89, 0,83;

65 CL-EM: tiempo de retención de 0,96 minutos.

Ejemplos comparativos 47 (1) a (3)

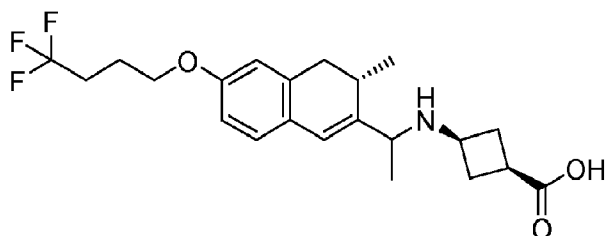
5 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 46 o el ejemplo comparativo 46 (1) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo o un derivado de amina correspondiente en lugar del mismo y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 7 para dar los siguientes compuestos de los ejemplos comparativos.

10 Ejemplo comparativo 47 (1): ácido 1-{1-[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]etil}-3-azetidincarboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,03-6,95, 6,73, 6,72-6,66, 6,27, 6,25, 4,01, 3,50-2,99, 2,93-2,70, 2,46-2,28, 1,92, 1,07, 1,03, 0,89, 0,83;

15 CL-EM: tiempo de retención de 0,96 minutos.

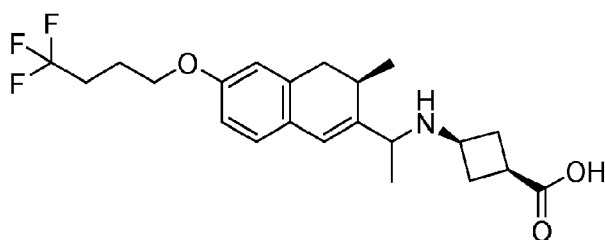
Ejemplo comparativo 47 (2): ácido cis-3-({1-[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]etil}amino)ciclobutanocarboxílico



20 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,07, 6,83-6,74, 6,62, 6,49, 4,07, 3,94-3,72, 3,20-3,03, 3,02-2,86, 2,75-2,26, 2,09-1,96, 1,57, 1,53, 1,00;

25 CL-EM: tiempo de retención de 0,65 minutos.

Ejemplo comparativo 47 (3): ácido cis-3-({1-[(3R)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]etil}amino)ciclobutanocarboxílico



30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,07, 6,83-6,74, 6,62, 6,49, 4,07, 3,94-3,72, 3,20-3,03, 3,02-2,86, 2,75-2,26, 2,09-1,96, 1,57, 1,53, 1,00;

35 CL-EM: tiempo de retención de 0,65 minutos.

Ejemplo comparativo 48: 1-[[[(3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carbonitrilo

40 Se usaron el compuesto (80 mg) preparado en el ejemplo comparativo 39 y clorhidrato de azetidín-3-carbonitrilo (número de registro de CAS: 345594-83-8) (58 mg) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar el compuesto del título (38 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93, 6,70-6,64, 6,22, 3,95, 3,71-3,55, 3,39-3,24, 3,02, 2,95, 2,53, 2,39, 1,75, 1,49, 0,97, 0,93.

45 Ejemplo comparativo 48 (1): 1-[[[(3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carbonitrilo

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 39 (1) y clorhidrato de azetidín-3-carbonitrilo y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

50 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93, 6,70-6,64, 6,22, 3,95, 3,71-3,55, 3,39-3,24, 3,02, 2,95, 2,53, 2,39, 1,75, 1,49, 0,97, 0,93.

Ejemplo comparativo 49: 5-(1-((3S)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidiniol-1H-tetrazol

A una disolución del compuesto (36 mg) preparado en el ejemplo comparativo 48 en tolueno (2,0 ml), se le añadieron óxido de dibutilestaño (número de registro de CAS: 818-08-6) (87 mg) y trimetilsilil-azida (número de registro de CAS: 4648-54-8) (40 mg), y se agitó la mezcla a 110 °C durante 4 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con diol, diclorometano : metanol = 100 : 0 → 95 : 5) para dar el compuesto del título (5,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,94, 6,69-6,57, 6,48, 4,51-4,40, 4,40-4,13, 3,97, 3,90-3,81, 2,94, 2,55, 2,33, 1,65, 1,41, 0,92-0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 49 (1): 5-(1-((3R)-6-butoxi-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil)metil)-3-azetidiniol-1H-tetrazol

Se usó el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 48 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 49 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,94, 6,69-6,57, 6,48, 4,51-4,40, 4,40-4,13, 3,97, 3,90-3,81, 2,94, 2,55, 2,33, 1,65, 1,41, 0,92-0,84;

CL-EM: tiempo de retención de 0,85 minutos.

Ejemplo comparativo 50: 1-((3S)-6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metilazetidiniol-3-carboxilato de metilo

Se usaron el compuesto (1,0 g) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1) y clorhidrato de azetidiniol-3-carboxilato de metilo (1,0 g) y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar el compuesto del título (1,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,24, 6,84, 6,53, 6,50, 6,16, 3,63, 3,48-3,24, 3,23-3,07, 2,92, 2,80, 2,43, 2,36-2,26, 0,85.

Ejemplo comparativo 50 (1): 1-((3R)-6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metilazetidiniol-3-carboxilato de metilo

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 14 y clorhidrato de azetidiniol-3-carboxilato de metilo y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 5 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,24, 6,84, 6,53, 6,50, 6,16, 3,63, 3,48-3,24, 3,23-3,07, 2,92, 2,80, 2,43, 2,36-2,26, 0,85.

Ejemplo comparativo 51: 1-((3S)-3-metil-6-((trifluorometanosulfonil)oxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metilazetidiniol-3-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto (1250 mg) preparado en el ejemplo comparativo 50 en diclorometano (12,5 ml), se le añadieron diisopropiltilamina (2,3 ml) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (número de registro de CAS: 37595-74-7) (1,7 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Al líquido de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7 : 3 → 5 : 5) para dar el compuesto del título (1630 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09-6,98, 6,26, 3,64-3,52, 3,41-3,25, 3,08, 3,00, 2,60, 2,43, 0,94.

Ejemplo comparativo 51 (1): 1-((3R)-3-metil-6-((trifluorometanosulfonil)oxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il)metilazetidiniol-3-carboxilato de metilo

Se usó el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 50 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 51 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09-6,98, 6,26, 3,64-3,52, 3,41-3,25, 3,08, 3,00, 2,60, 2,43, 0,94.

Ejemplo comparativo 52: 1-((3S)-6-[butil(metil)amino]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metilazetidiniol-3-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto (50 mg) preparado en el ejemplo comparativo 51 en 1,4-dioxano (0,5 ml), se le añadieron N-metilbutilamina (13,5 mg), carbonato de cesio (51 mg), XPhos (11 mg), y dibencilidenacetona-dipaladio (5,5 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. Al líquido de reacción, se le añadió acetato de etilo, y se filtró la mezcla a través de aminosilice, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice con NH<sub>2</sub>, hexano : acetato de etilo = 1 : 2) para dar una mezcla que contenía el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 52 (1): 1-((3R)-6-[butil(metil)amino]-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 51 (1) y N-metilbutilamina y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 52 para dar una mezcla que contenía el compuesto del título.

Ejemplo comparativo 53: ácido 1-((3S)-6-[butil(metil)amino]-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

Se usó la mezcla (21 mg) preparada en el ejemplo comparativo 52 y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (4,4 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,84, 6,46, 6,42, 6,14, 3,50-3,07, 3,00-2,87, 2,86, 2,84-2,76, 2,52, 2,47-2,42, 2,35-2,22, 1,47, 1,30, 0,90, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 53 (1): ácido 1-((3R)-6-[butil(metil)amino]-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

Se usó la mezcla preparada en el ejemplo comparativo 52 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,84, 6,46, 6,42, 6,14, 3,50-3,07, 3,00-2,87, 2,86, 2,84-2,76, 2,52, 2,47-2,42, 2,35-2,22, 1,47, 1,30, 0,90, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,79 minutos.

Ejemplo comparativo 54: 1-((3S)-6-(butilsulfanil)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto (150 mg) preparado en el ejemplo comparativo 51 en 1,4-dioxano (1,5 ml), se le añadieron 1-butanotiol (64,5 mg), diisopropiletilamina (0,15 ml), Xantphos (41 mg), y dibencilidenacetona-dipaladio (33 mg), y se agitó la mezcla a 100 °C durante 24 horas. Se filtró el líquido de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 2 → 5 : 5) para dar el compuesto del título (83 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09, 7,06, 6,93, 6,23, 3,71, 3,65-3,52, 3,42-3,22, 3,04, 2,96, 2,90, 2,53, 2,40, 1,68-1,56, 1,51-1,37, 0,97-0,88.

Ejemplo comparativo 54 (1): 1-((3R)-6-(butilsulfanil)-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil)azetidín-3-carboxilato de metilo

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 51 (1) y 1-butanotiol y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 54 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09, 7,06, 6,93, 6,23, 3,71, 3,65-3,52, 3,42-3,22, 3,04, 2,96, 2,90, 2,53, 2,40, 1,68-1,56, 1,51-1,37, 0,97-0,88;

Ejemplo comparativo 55: ácido 1-((3S)-6-(butiltio)-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil)-3-azetidincarboxílico

Se usó el compuesto (77 mg) preparado en el ejemplo comparativo 54 y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (57 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,10-7,04, 7,00, 6,27, 3,55-3,17, 3,05, 2,94, 2,86, 2,57-2,52, 2,42-2,31, 1,55, 1,40, 0,88,

0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,98 minutos.

5 Ejemplo comparativo 55 (1): ácido 1-[[[(3R)-6-(butiltio)-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

Se usó el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 54 (1) y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedad física.

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,10-7,04, 7,00, 6,27, 3,55-3,17, 3,05, 2,94, 2,86, 2,57-2,52, 2,42-2,31, 1,55, 1,40, 0,88, 0,85;

CL-EM: tiempo de retención de 0,98 minutos.

15 Ejemplo comparativo 56: 1-[[[(3S)-3-metil-6-pentil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxilato de metilo

A una disolución del compuesto (95 mg) preparado en el ejemplo comparativo 51 en una disolución mixta de 1,4-dioxano (1,0 ml), tetrahydrofurano (0,95 ml) y agua (0,19 ml), se le añadieron ácido pentilborónico (31,5 mg), carbonato de cesio (221 mg), y aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (18,5 mg), y se agitó la mezcla a 90 °C durante 19 horas. Al líquido de reacción, se le añadió solución salina saturada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de carbonato de potasio al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio, y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 4 → 4 : 6) para dar una mezcla (23 mg) que contenía el compuesto del título.

20

CL-EM: tiempo de retención de 1,01 minutos.

Ejemplo comparativo 56 (1): 1-[[[(3R)-3-metil-6-pentil-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxilato de metilo

30 Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 51 (1) y ácido pentilborónico y se sometieron a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 56 para dar una mezcla que contenía el compuesto del título.

CL-EM: tiempo de retención de 1,01 minutos.

35 Ejemplo comparativo 57: ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-pentil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

Se usó el compuesto (23 mg) preparado en el ejemplo comparativo 56 y se sometió a la misma reacción que en el ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (10,7 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

40

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97-6,92, 6,25, 3,50-3,15, 3,02, 2,86, 2,48-2,44, 2,40-2,29, 1,54, 1,17-1,21, 0,90-0,82;

CL-EM: tiempo de retención de 1,00 minutos.

45 Ejemplos comparativos 57 (1) a (5)

Se usaron el compuesto preparado en el ejemplo comparativo 51 o el ejemplo comparativo 51 (1) y ácido pentilborónico o un derivado de ácido borónico correspondiente en lugar del mismo y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 56 → ejemplo comparativo 7 para dar los siguientes compuestos de los ejemplos comparativos.

50

Ejemplo comparativo 57 (1): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-pentil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,97-6,92, 6,25, 3,50-3,15, 3,02, 2,86, 2,48-2,44, 2,40-2,29, 1,54, 1,17-1,21, 0,90-0,82;

55

CL-EM: tiempo de retención de 1,00 minutos.

Ejemplo comparativo 57 (2): ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(propoximetil)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

60

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,09-7,05, 7,02, 6,27, 4,38, 3,50-3,10, 2,98, 2,88, 2,52, 2,46-2,32, 1,54, 0,88, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,89 minutos.

65 Ejemplo comparativo 57 (3): ácido 1-[[[(3R)-3-metil-6-(propoximetil)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,09-7,05, 7,02, 6,27, 4,38, 3,50-3,10, 2,98, 2,88, 2,52, 2,46-2,32, 1,54, 0,88, 0,86;

CL-EM: tiempo de retención de 0,89 minutos.

5 Ejemplo comparativo 57 (4): ácido 1-[[{(3S)-6-(2-etoxietil)-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05-6,95, 6,50, 4,55-4,08, 3,92, 3,69, 3,60, 3,49, 3,00, 2,83, 2,57, 2,49, 1,19, 0,91;

10 CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

Ejemplo comparativo 57 (5): ácido 1-[[{(3R)-6-(2-etoxietil)-3-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05-6,95, 6,50, 4,55-4,08, 3,92, 3,69, 3,60, 3,49, 3,00, 2,83, 2,57, 2,49, 1,19, 0,91;

15 CL-EM: tiempo de retención de 0,86 minutos.

20 Ejemplo comparativo comparativo: ácido (S)-3-fluoro-1-[(6-metoxi-3-metil-3,4-dihidronaftalen-2-il)metil]azetidín-3-carboxílico

25 Se usaron el compuesto (300 mg) preparado en el ejemplo comparativo 14 (1), clorhidrato de 3-fluoroazetidín-3-carboxilato de metilo (297 mg), y metanol (6,3 mg) y se sometieron a las mismas reacciones que en el ejemplo comparativo 5 → ejemplo comparativo 8 → ejemplo comparativo 7 para dar el compuesto del título (17 mg) que tenía los siguientes valores de propiedad física.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,99, 6,71, 6,68, 6,27, 3,82-3,64, 3,63-3,35, 3,30-3,15, 2,86, 2,52, 2,36, 0,85;

30 CL-EM: tiempo de retención de 0,65 minutos.

A continuación en el presente documento, se mostrarán ejemplos experimentales biológicos, y se confirmaron los efectos de los compuestos de la presente invención basándose en estos métodos experimentales.

35 Ejemplo experimental biológico 1: evaluación de la actividad agonista de receptor S1P de compuestos de la presente invención mediante monitorización de la concentración de calcio intracelular

40 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) en las que se sobreexpresaban cada uno de un gen de S1P<sub>1</sub> humano (EDG-1) o un gen de S1P<sub>5</sub> humano (EDG-8) en medio F-12 de Ham que contenía el 10 % de FBS (suero bovino fetal), penicilina/estreptomina, y geneticina (0,25 mg/ml). Se repuso el medio de cultivo un día antes de realizar un ensayo de calcio y en el día del ensayo. Cuatro horas tras la reposición del medio de cultivo, se retiró el medio de cultivo, y se realizó un lavado una vez con solución salina tamponada con fosfato. Tras desprenderse las células mediante adición de tripsina al 0,05 %-EDTA, se recuperaron las células mediante adición de un medio de cultivo. Se centrifugó la suspensión celular recuperada para retirar el sobrenadante, y se suspendieron las células en solución salina tamponada con fosfato, y se contó el número de células. Se suspendieron las células en una disolución de Hanks que contenía reactivo de ensayo de calcio 6 (fabricado por Molecular Devices, LLC), HEPES 20 mM, y probenecida 2,5 mM a una densidad celular de 1,1 × 10<sup>6</sup> células/ml, y se incubó la suspensión a 37 °C durante aproximadamente 1 hora. Después de eso, se retiró el sobrenadante mediante centrifugación, y se suspendieron las células en una disolución de Hanks que contenía HEPES 20 mM, probenecida 2,5 mM, y BSA al 0,1 % a una densidad celular de 2,2 × 10<sup>6</sup> células/ml. Se inoculó la suspensión en una placa de 96 pocillos a 80 µl/pocillo. Se estableció la placa en un sistema de selección de fármacos por fluorescencia (FDSS 6000), y se añadieron secuencialmente el compuesto y S1P a la misma, y se midió un aumento en la concentración de calcio intracelular entre antes y después de la adición a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de fluorescencia de 540 nm. Se evaluó el aumento en la concentración de calcio intracelular mediante la intensidad de señal a la longitud de onda de fluorescencia, y se calculó la actividad agonista de cada compuesto suponiendo que la intensidad de señal cuando se añadió S1P en lugar del compuesto era una actividad del 100 %.

[Resultados]

60 Las actividades agonistas (valores de CE<sub>50</sub>) de los compuestos de la presente invención frente a receptor S1P<sub>1</sub> o receptor S1P<sub>5</sub> se muestran en la tabla 1. Además, aparte del ejemplo comparativo descrito en la presente memoria descriptiva como compuesto comparativo A, se usó clorhidrato del ácido 1-[[1-metil-6-(octiloxi)-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico descrito en el ejemplo 31 (58) del documento de patente 1, y como compuesto comparativo B, se usó ácido 1-[[6-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil]-3-azetidincarboxílico descrito en el ejemplo 37 del documento de patente 2. El

ejemplo comparativo no tenía actividades agonistas de receptor S1P<sub>1</sub> y S1P<sub>5</sub>. El compuesto comparativo A y el compuesto comparativo B tenían actividades agonistas de receptor tanto S1P<sub>1</sub> como S1P<sub>5</sub>, y la actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub> era más fuerte que la actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub>. Por otro lado, se encontró que cada compuestos de la presente invención tiene una actividad agonista selectiva frente a receptor S1P<sub>5</sub>, y se mejora el equilibrio de una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> con respecto a una actividad agonista de receptor S1P<sub>1</sub>.

[Tabla 1]

Compuesto	Actividad agonista, CE <sub>50</sub> (nmol/l)	
	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>5</sub>
Ejemplo comparativo	> 10000	> 10000
Compuesto comparativo A	< 3	3
Compuesto comparativo B	0,2	2
Ejemplo comparativo 15	> 3000	3
Ejemplo comparativo 18*	> 30000	11
Ejemplo comparativo 18	> 30000	21
Ejemplo comparativo 21*	> 3000	23
Ejemplo comparativo 21	> 3000	250
Ejemplo 15 (34)	> 3000	20
Ejemplo comparativo 15 (52)	> 3000	15
Ejemplo comparativo 15 (70)	> 3000	12
Ejemplo comparativo 15 (72)	> 3000	22
Ejemplo comparativo 15 (82)	> 30000	9
Ejemplo comparativo 15 (86)	> 30000	26
Ejemplo comparativo 47 (2)	> 30000	1100
Ejemplo comparativo 57 (2)	> 30000	98

10

\*: Obtenido a partir del primer pico

Ejemplo experimental biológico 2: medición del aclaramiento en ratas

15 Se administró una disolución de compuesto en la vena de la cola de ratas SD macho en ayunas. Tras la administración, se sujetaron las ratas con la mano, y se extrajo la sangre añadiendo heparina sódica a partir de la vena cervical a intervalos regulares. Se centrifugó la sangre a 10.000 g durante 3 minutos a 4 °C para obtener plasma. Se midió la concentración del compuesto en el plasma mediante CL/EM/EM. Se calculó un aclaramiento a partir del cambio en la concentración de plasma usando un software de análisis farmacocinético Phoenix WinNonlin (Certara USA, Inc.).

20

[Resultados]

25 Dado que los compuestos de la presente invención tienen un bajo aclaramiento, puede esperarse una alta biodisponibilidad.

Ejemplo experimental biológico 3: medición de la acción inhibitoria de compuesto comparativo C sobre la unión de [<sup>33</sup>P]-S1P a S1P<sub>5</sub> (EDG-8)

30 Se llevó a cabo una reacción en una microplaca de 96 pocillos usando una fracción de membrana de células de ovario de hámster chino (CHO) cada una de las cuales se hizo que sobreexpresara gen de S1P<sub>1</sub> humano (EDG-1) o gen de S1P<sub>5</sub> humano, respectivamente, en una cantidad de la fracción de membrana fracción 60 µg de proteína/ml. A cada uno de los pocillos, se añadieron 100 µl de una disolución de vehículo (DMSO) o una disolución de compuesto a una concentración del doble, cada una diluida con tampón de unión (Tris 50 mmol/l, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mmol/l, BSA al 0,5 %, EDTA completo libre (1 comprimido/50 ml) y 50 µl de [<sup>33</sup>P]-S1P 0,16 nmol/l (fabricado por American Radiolabeled Chemicals, Inc.) diluido con tampón de unión y, después de eso, se añadió la disolución de fracción de membrana (50 µl) a los mismos, y se dejó avanzar una reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Tras la reacción, se llevó a cabo una filtración por succión usando un filtro Unifilter de 96 pocillos, seguido por lavado con un tampón de lavado (Tris 50 mmol/l, pH 7,5, BSA al 0,5 %) (150 ml), y después se secó a de 50 a 60 °C durante de 30 a 60 minutos. Se añadió MicroScint (nombre comercial) 20 (50 µl/pocillo) a lo mismo, y se cubrió la placa con TopSeal-A, y después se midió la radioactividad con TopCount (fabricado por PerkinElmer Co., Ltd.)

35

40

[Evaluación]

45

Se usó como elemento de evaluación la concentración de compuesto a la que se substituyó el 50 % de la unión específica de [<sup>33</sup>P]-S1P a S1P<sub>1</sub> humano y S1P<sub>5</sub> humano (valor de Cl<sub>50</sub>). Se determinó la cantidad de unión

específica restando la cantidad media (cpm) de unión no específica de [<sup>33</sup>P]-S1P con respecto a la de la unión total de [<sup>33</sup>P]-S1P, vehículo, o tratamiento con compuesto. Se supuso que la cantidad de unión específica de [<sup>33</sup>P]-S1P era del 100 %, y se calculó un valor relativo (%) de la cantidad de unión específica a cada concentración del compuesto. Entre las concentraciones de tratamiento del vehículo o el compuesto que mostraron un valor relativo (%) del 25 al 75 %, se seleccionó una concentración de tratamiento a la que se mostró un valor relativo más próximo al 50 %, y se calculó el valor de CI<sub>50</sub> sustituyendo Y y X por el valor relativo (%) y la concentración de tratamiento, respectivamente, en la siguiente fórmula.

$$Y = 100 / (1 + 10^{X \cdot \log CI_{50}})$$

[Resultados]

Como compuesto comparativo C, se usó clorhidrato del ácido 3-([6-(3-ciclohexilpropoxi)-1-metil-3,4-dihidro-2-naftalenil]metil}amino)propanoico descrito en el ejemplo 31 (45) del documento de patente 1. El compuesto comparativo C mostró una actividad inhibitoria (valor de CI<sub>50</sub>) de 1,0 nmol/l o 8,5 nmol/l para la unión de [<sup>33</sup>P]-S1P to S1P<sub>1</sub> o S1P<sub>5</sub>, respectivamente.

Ejemplo experimental biológico 4: eficacia en modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental de ratón

Se usaron ratones C57BL/J hembra (Charles River Laboratories Japan, Inc., edad al inicio del experimento: a 7 u 8 semanas de edad). Se disolvió glicoproteína de oligodendrocitos de mielina [secuencia 35-55 MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK (AnaSpec, Inc., denominada a continuación en el presente documento MOG 35-55)] en solución salina fisiológica (Otsuka Pharmaceutical Factory Co., Ltd.) para preparar una disolución 2 mg/ml. Se mezcló la disolución 2 mg/ml de MOG 35-55 y una cantidad igual de FCA H37Ra (Difco Laboratories) para preparar una emulsión, y se usó la emulsión como agente de inducción. Se llevó a cabo un tratamiento de inmunización administrando por vía subcutánea 0,2 ml del agente de inducción en el costado del ratón usando una jeringa de vidrio equipada con una aguja de inyección de 26G. El día de tratamiento de inmunización se determinó como día 0 de inmunización, y se administraron 0,2 ml de una disolución 1 µg/ml de toxina pertussis (List Biological Laboratories) en la vena de la cola en el día 0 y el día 2 de inmunización (véase Cell Mol Immunol, vol. 2, págs. 439-448, 2005).

En el día antes del tratamiento de inmunización, se midió el peso corporal, y se dividieron los ratones uniformemente en grupos de modo que no se observó ninguna diferencia significativa en el valor promedio del peso corporal entre los grupos respectivos. Tras dividirse en grupos, se inició la administración de una sustancia de prueba (el compuesto de la presente invención), un compuesto de control positivo (FTY720: fingolimod), o un vehículo (una disolución de 400 cP de metilcelulosa al 0,5 % p/v) en el mismo día, y se administró por vía oral de manera repetida cada sustancia de prueba una vez al día durante 30 días desde el día antes del tratamiento de inmunización hasta el día 28 de inmunización. La cantidad de la disolución que debía administrarse se calculó basándose en el peso corporal de cada animal en el día de la administración.

En la evaluación del síntoma neurológico, al grado de parálisis se le asignó una puntuación que se usó como puntuación de síntoma neurológico (0: normal, 1: cola flácida, 2: paresia de patas traseras, 3: parálisis de las patas traseras, 4: cuádruplejía, 5: casi muerte). Se determinó que el periodo de observación era el día antes del tratamiento de inmunización y cada día entre el día 5 y el día 29 de inmunización, y se llevó a cabo la observación antes de administrar la sustancia de prueba o similar (véase Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 103, págs. 13451-13456, 2006).

[Resultados]

Los compuestos de la presente invención muestran eficacia en este modelo.

[Ejemplos de preparación]

Ejemplo de preparación 1

Mezclando los siguientes componentes de una manera convencional y formando comprimidos, se obtienen aproximadamente 10.000 comprimidos que contienen, cada uno, 10 mg del principio activo.

- Ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-pentoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidín-3-carboxílico 100 g
- Carboximetilcelulosa de calcio (un agente disgregante) 20 g
- Estearato de magnesio (un lubricante) 10 g
- Celulosa microcristalina 870 g

Ejemplo de preparación 2

Se mezclaron los siguientes componentes de una manera convencional. Después de eso, se filtró la mezcla a

través de un filtro de polvo, y se cargan alícuotas de 5 ml en ampollas. Se esterilizan las ampollas por calor mediante un autoclave para dar 10.000 ampollas que contienen, cada una, 20 mg del componente activo.

- Ácido 3-fluoro-1-[[[(3S)-3-metil-6-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidin-3-carboxílico 200 g
- Manitol 20 g
- Agua destilada 50 l

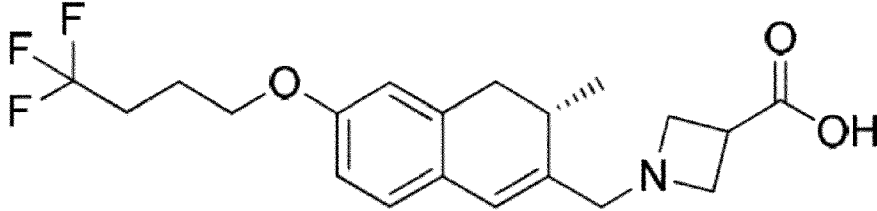
## 5 Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista de receptor S1P<sub>5</sub> selectiva y, por tanto, es útil para tratar una enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub>, por ejemplo, enfermedad neurodegenerativa y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es ácido 1-[[[(3S)-3-metil-6-(4,4,4-trifluorobutoxi)-3,4-dihidronaftalen-2-il]metil]azetidina-3-carboxílico:

5



2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para su uso en terapia.

10 3. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1.

15 4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 3, para su uso en un método terapéutico como agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub>, en los que la enfermedad mediada por S1P<sub>5</sub> es una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad infecciosa, o cáncer.

20 5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 4, o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en los que la enfermedad neurodegenerativa es esquizofrenia, enfermedad de Binswanger, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, demencia de tipo Alzheimer, deterioro cognitivo, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelosa, atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson, o demencia con cuerpos de Lewy.