Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No: 10-124941- -00000-0000
Fecha: 2010-10-07 17:10:13 ' Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 374

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

OK

21. EXPEDIENTE No. 10-124941

54. TÍTULO **"MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/17**

71. SOLICITANTE **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

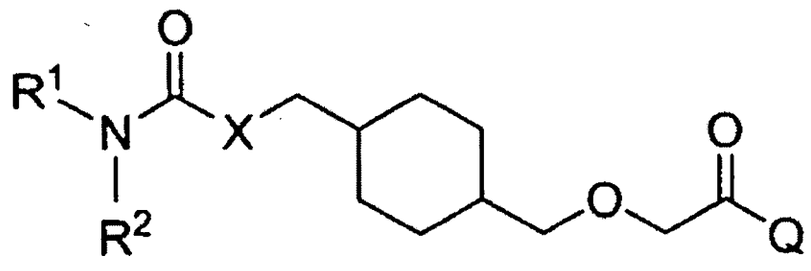
(FORMA P 10)

18-10-2010

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, traducción de los anexos del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (indicadas en el reporte preliminar internacional sobre patentabilidad), capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional y dibujos.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(XIIIa)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-124941- -00000-0000
Fecha: 2010-10-07 17:10:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 374

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: TRAN, Thuy-Anh; CHEN, Weichao; KRAMER, Bryan, A.; SADEQUE, Abu, J.M.; SHYFRYNA, Hanna, L.; SHIN, Young-Jun; VALLAR, Pureza y ZOU, Ning. Dirección: 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130; 10617 Senda Acuario, San Diego, CA 92130; 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92131; 11828 Pickford Road, San Diego, CA 92131; 1957 Miro Circle, San Diego, CA 92131; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; 630 Felino Way, Chula Vista, CA 91910 y 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/001688 Fecha: 17/03/09

Publicación Internacional No. WO 2009/117095 A1 Fecha: 24/09/09

⑥ Título (54) **"MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE"**

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/17

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	18/03/08	61/069,857
US	09/04/08	61/123,621
US	09/02/09	61/207,220
US	06/03/09	61/209,453

⑨ Comprobante de Pago No. 10-65,286 **Fecha:** 10 de Agosto de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,286
FECHA : AGOSTO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-124941- -00000-0000

Fecha: 2010-10-07 17:10:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 374

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797065	09/08/2010	33,644,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-22-617

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual), (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W. Spector

☒ a quien conozco personalmente – **O** – ☐ me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.



Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----------SECCION OPCIONAL ----------

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

_____

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma.

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
Poder NUMERO DE PAGINAS 2
FECHA DEL DOCUMENTO
9 de septiembre de 2004
SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

----------SECCION OPCIONAL ----------

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo
☒ Funcionario(s) Corporativo
Vicepresidente Asesor General & Secretario
Cargo(s):
☐ Socio(s) ☐ Limitado
☐ General
☐ Apoderado
☐ Fiduciario
☐ Guardián/Conservador
☐ Otro: _____
El Signatario es Representante de:



5

Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

Anita Escobar
64000
CUYA FIRMA AGRADECE EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

2004 NOV 23 P 12:34
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Kevin Shelley
    Secretario de Estado
    POR: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá
10 SEP 2010
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

3

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
5. en Dover, Delaware 6. el día 10 de noviembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0239565
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado
   Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
288119
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA SUS FUNCIONES/INDICADAS
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá
10 SER 2010
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

2010 NOV 23 P 12:44
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7

Delaware

El Primer Estado

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04



8

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO DE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el 26 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.

2. Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3. El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa por el presente y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.



El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones, Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones



Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de $.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de $0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

ARTICULO V.



La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados o con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene



ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

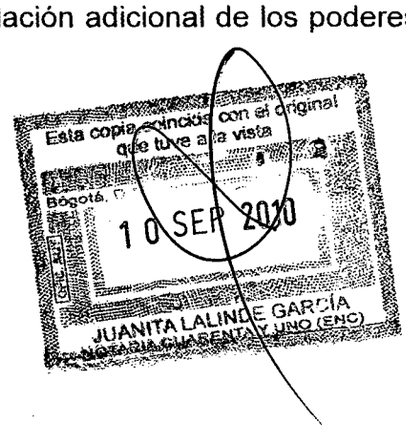
ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicional de los poderes de la



Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito, sin una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta



11

debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Jack Lief
Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Este copia coincide con el original que tuvo a la vista
Bogotá
10 SEP 2010
JUANITA LALINDE GARZÓN
NOTARIA CUARENTA Y UNO (E.N.C.)

Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
Organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado
8/9/04

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
A Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United State of America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SEP. 8

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá 10 SEP 2010
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

16

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature:*

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá
10 SEP 2010
JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 1-03)

OSP 03 74700

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de , Condado de , Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of ,United States of America, domiciled at the City of , County of , State of , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Bogotá, D.C. 10 SEP 2010 JUANITA LALINDE GARCIA

No. 5195

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 (DATE) before me, Cynthia Marie McClure Notary Public (NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC"),
personally appeared Steven W. Spector (NAME(S) OF SIGNER(S))

☒ personally known to me - **OR** - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474399
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2008

WITNESS my hand and official seal.
Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

OPTIONAL SECTION
CAPACITY CLAIMED BY SIGNER
Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☐ INDIVIDUAL
☒ CORPORATE OFFICER(S) Vice President General Counsel & Secretary (TITLE(S))
☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER: _____

SIGNER IS REPRESENTING:
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

OPTIONAL SECTION
THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:
Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney
NUMBER OF PAGES 2 DATE OF DOCUMENT September 9, 2004
SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 8236 Remmet Ave., P.O. Box 7184 • Canoga Park, CA 91309-7184

IB

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

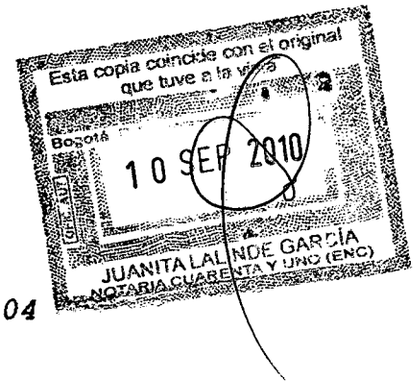
This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified



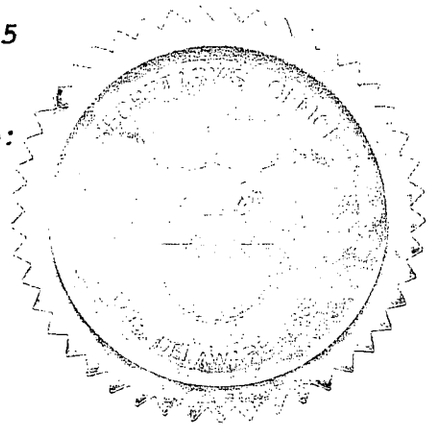
5. *at Dover, Delaware*

6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

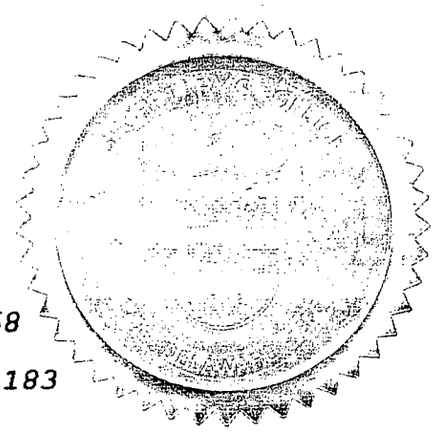
Secretary of State

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.





Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-10-04

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

FIFTH AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE I.

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

ARTICLE II.

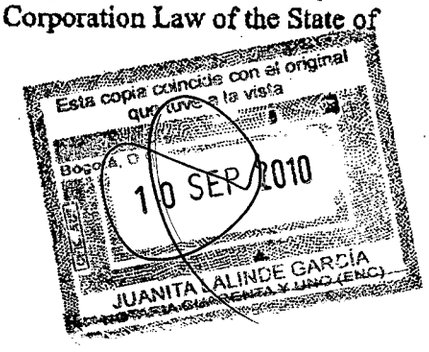
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of



Delaware.

ARTICLE IV.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of $.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of $.0001 per share.

B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance



costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.



B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

ARTICLE VIII.

No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: _____
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
10 SEP 2010
JUANITA ALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

24

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 07-10-10

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/069,857	18-03-08	US
61/123,621	09-04-08	US
61/207,220	09-02-09	US
61/209,453	06-03-09	US

(51) Int Cl: A61K 31/17

(71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; CHEN, Weichao; KRAMER, Bryan, A.; SADEQUE, Abu, J.M.; SHYFRYNA, Hanna, L.; SHIN, Young-Jun; VALLAR, Pureza y ZOU, Ning.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18-10-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-03-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/001688***

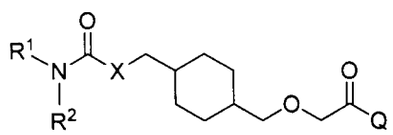
(87) Publicación internacional
Fecha: ***24-09-09***
N° publicación: ***WO 2009/117095 A1***

(54) Titulo: **MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(XIIIa)

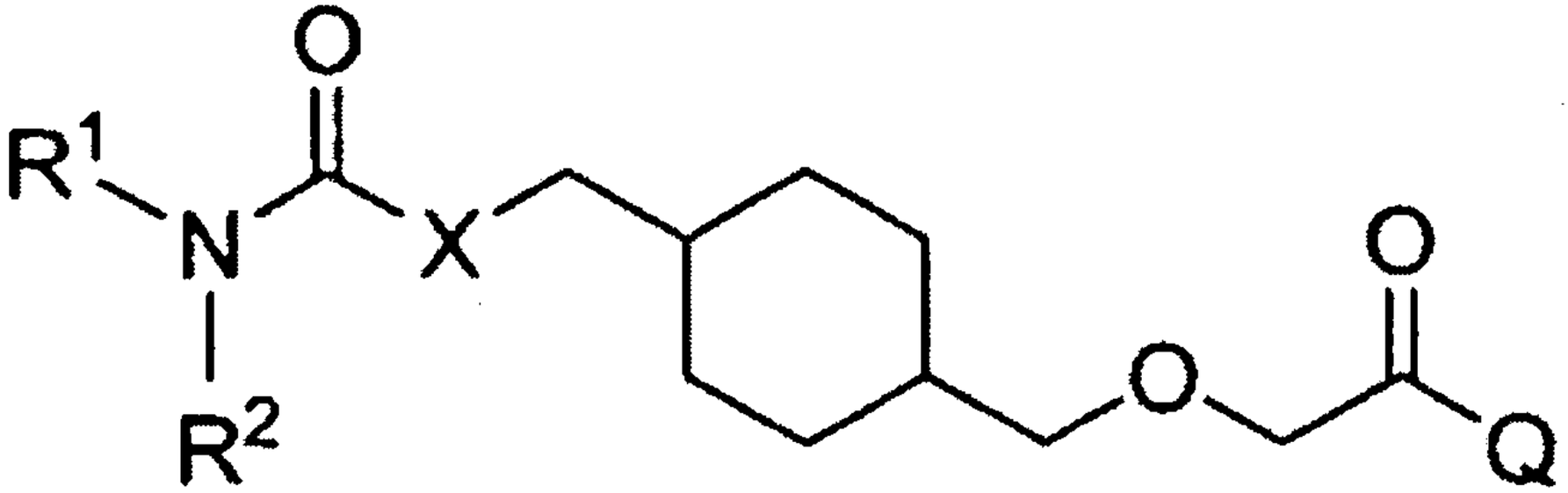
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.



(XIIIa)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 07-10-10
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/17

(71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; CHEN, Weichao; KRAMER, Bryan, A.; SADEQUE, Abu, J.M.; SHYFRYNA, Hanna, L.; SHIN, Young-Jun; VALLAR, Pureza y ZOU, Ning.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/069,857	18-03-08	US
	61/123,621	09-04-08	US
	61/207,220	09-02-09	US
	61/209,453	06-03-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18-10-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-03-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/001688***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***24-09-09***
N° publicación: ***WO 2009/117095 A1***

(54) Titulo: **MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-10-10
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/17

(71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; CHEN, Weichao; KRAMER, Bryan, A.; SADEQUE, Abu, J.M.; SHYFRYNA, Hanna, L.; SHIN, Young-Jun; VALLAR, Pureza y ZOU, Ning.

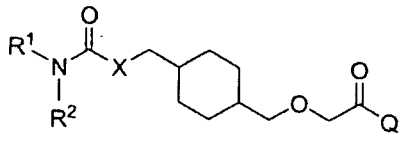
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/069,857	18-03-08	US
61/123,621	09-04-08	US
61/207,220	09-02-09	US
61/209,453	06-03-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18-10-10
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-03-09
No. de solicitud: ***PCT/US2009/001688***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***24-09-09***
No. Publicación : ***WO 2009/117095 A1***



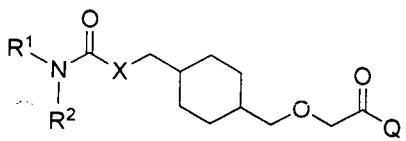
(XIIIa)

(54) Titulo:
MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(XIIIa)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-*il*)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-*ilo*, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

28

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
20750-0095WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2009/001688	17/03/2009	18/03/2008
Applicant		
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/001688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/17 A61K31/27 C07C271/08 C07C275/18 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07C A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LIU ET AL: "Treatments for pulmonary arterial hypertension" RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 100, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 765-774, XP005405500 ISSN: 0954-6111 page 767, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 page 768; figures 1,2 ----- -/--	52-72

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July 2009	22/07/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Collins, Sally

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/001688

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEILER S M ET AL: "2-[3-[2-(4,5-diphenyl-2-oxazolyl) ethyl] phenoxy] acetic acid (BMY 42393): A new, structurally-novel prostacyclin partial agonist: 1) inhibition of platelet aggregation and mechanism of action" THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 74, no. 2, 15 April 1994 (1994-04-15), pages 115-123, XP022879192 ISSN: 0049-3848 [retrieved on 1994-04-15] page 115, paragraph 1	52-72
A	"Delayed antiischemic effect of PgI2 and of a new stable PgI2 analogue 7-oxo-prostacyclin-Na in experimental model angina in dogs - L. Szekeres, I. Krassoi and E. Udvary. Department of Pharmacology University Medical School, Szeged, Hungary" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 15, 1 July 1983 (1983-07-01), page 132, XP023002985 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1983-07-01] the whole document	52-72
A	SATO T ET AL: "Effect of OP-2507, a novel prostacyclin analogue on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in isolated perfused rat heart" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, 1 May 1990 (1990-05-01), page S74, XP023006102 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1990-05-01] the whole document	52-72
A	EP 0 028 829 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG [DE]) 20 May 1981 (1981-05-20) page 3, line 1 - page 4, line 9 pages 9-19; table 1	1-51

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/001688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0028829 A	20-05-1981	AR 228265 A1	15-02-1983
		AU 6424480 A	14-05-1981
		BR 8007265 A	19-05-1981
		CS 221280 B2	29-04-1983
		DD 154216 A1	03-03-1982
		DE 2945530 A1	04-06-1981
		DK 474180 A	11-05-1981
		ES 8200332 A1	16-01-1982
		FI 803486 A	11-05-1981
		GR 70320 A1	13-09-1982
		IN 151766 A1	23-07-1983
		JP 56086147 A	13-07-1981
		MA 19193 A1	01-07-1981
		PL 227731 A1	19-06-1981
		RO 81267 A1	02-04-1984
		ZA 8006943 A	31-03-1982

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 September 2009 (24.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/117095 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/17 (2006.01) *C07C 275/18* (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07C 271/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/001688

(22) International Filing Date:
17 March 2009 (17.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

61/069,857	18 March 2008 (18.03.2008)	US
61/123,621	9 April 2008 (09.04.2008)	US
61/207,220	9 February 2009 (09.02.2009)	US
61/209,453	6 March 2009 (06.03.2009)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TRAN, Thuy-Anh** [US/US]; 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130 (US). **CHEN, Weichao** [US/US]; 10617 Senda Acuario, San Diego, CA 92130 (US). **KRAMER, Bryan, A.** [US/US]; 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92131 (US). **SADEQUE, Abu, J.M.** [US/US]; 11828 Pickford Road, San Diego, CA 92131 (US). **SHYFRYNA, Hanna, L.** [BY/US]; 1957 Miro Circle, San Diego, CA 92131 (US). **SHIN, Young-Jun** [KR/US]; 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126 (US). **VALLAR, Pureza** [US/US]; 630 Felino Way, Chula Vista, CA 91910 (US). **ZOU, Ning** [CN/US]; 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127 (US).

(74) Agents: **GODDARD, Christine, A.** et al.; P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: MODULATORS OF THE PROSTACYCLIN (PGI2) RECEPTOR USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

(57) Abstract: The present invention relates to amide derivatives of Formula (XIIIa) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the PGI2 receptor. Compounds of the present invention and pharmaceutical compositions thereof are directed to methods useful in the treatment of: pulmonary arterial hypertension (PAH); idiopathic PAH; familial PAH; PAH associated with a collagen vascular disease, a congenital heart disease, portal hypertension, HIV infection, ingestion of a drug or toxin, hereditary hemorrhagic telangiectasia, splenectomy, pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH); PAH with significant venous or capillary involvement; platelet aggregation; coronary artery disease; myocardial infarction; transient ischemic attack; angina; stroke; ischemia-reperfusion injury; restenosis; atrial fibrillation; blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery individual or in an individual suffering from atrial fibrillation; atherosclerosis; atherothrombosis; asthma or a symptom thereof; a diabetic-related disorder such as diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy or diabetic retinopathy; glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure; hypertension; inflammation; psoriasis; psoriatic arthritis; rheumatoid arthritis; Crohn's disease; transplant rejection; multiple sclerosis; systemic lupus erythematosus (SLE); ulcerative colitis; ischemia-reperfusion injury; restenosis; atherosclerosis; acne; type 1 diabetes; type 2 diabetes; sepsis; and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

WO 2009/117095 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MEWBURN ELLIS LLP
33 Gutter Lane
London
EC2V 8AS
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED
18 JUN 2010
MEWBURN ELLIS

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

156.W01

Date of mailing *(day/month/year)*	16.06.2010

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
WJW/FP6670590	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/001688	17.03.2009	18.03.2008

Applicant
Arena Pharmaceuticals, Inc.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Stark, Saskia Tel. +49 89 2399-4764

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WJW/FP6670590	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2009/001688	International filing date *(day/month/year)* 17.03.2009	Priority date *(day/month/year)* 18.03.2008
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/17		
Applicant Arena Pharmaceuticals, Inc.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 9 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the report
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
2010-01-11	16.06.2010
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Collins, Sally Telephone No. +49 89 2399-4724

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/US2009/001688

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-182	as originally filed	

Claims, Numbers

1-43	as originally filed	
44-85	filed with the letter of	05-02-2010

Drawings, Sheets

1/27-27/27	as originally filed	

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☒ the claims, Nos. 44-72
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary International search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-85
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-85
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-85
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The patentability of claims 66-71 is inter alia dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria is provided in this field by the PCT. Their assessment has been carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions searched in the International Search Report.

2. Reference is made to the following documents:

D1 LIU ET AL: "Treatments for pulmonary arterial hypertension"RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 100, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01) , pages 765-774, XP005405500ISSN: 0954-6111

D2 SEILER S M ET AL: "2-[3-[2-(4,5-diphenyl-2-oxazolyl) ethyl] phenoxy] acetic acid (BMY 42393): A new, structurally-novel prostacyclin partial agonist: 1) inhibition of platelet aggregation and mechanism of action"THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 74, no. 2, 15 April 1994 (1994-04-15) , pages 115-123, XP022879192ISSN: 0049-3848 [retrieved on 1994-04-15]

D3 "Delayed antiischemic effect of PgI2 and of a new stable PgI2 analogue 7-oxo-prostacyclin-Na in experimental model angina in dogs - L. Szekeres, I. Krassoi and E. Udvary. Department of Pharmacology University Medical School, Szeged, Hungary"JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 15, 1 July 1983 (1983-07-01) , page 132, XP023002985ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1983-07-01]

D4 SATO T ET AL: "Effect of OP-2507, a novel prostacyclin analogue on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in isolated perfused rat heart"JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, 1 May 1990 (1990-05-01) , page S74, XP023006102ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1990-05-01]

D5 EP 0 028 829 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG [DE]) 20 May 1981 (1981-05-20)

D1 reviews the known treatments for pulmonary arterial hypertension. D2-D4 disclose various uses for prostacyclin agonists and analogues. D5 discloses urea compounds substituted with a cyclohexane moiety.

3. Claims 1-64 of the present application seeks protection for compounds of structure XIIIa. Claims 65-85 of the present application seek protection for the use of said compounds in medicine.

No document has been found in the prior art which discloses compounds of structure XIIIa. Therefore the compounds and their use in medicine are considered to be new (Art. 33(2) PCT).

4. Inventive Step

4.1 No document has been found in the prior art which suggests modifying known compounds to obtain compounds of structure XIIIa. An unexpected effect of such compounds has been demonstrated in the present application, namely that they useful in medicine. Therefore, the subject matter of claims 1-64 is considered to comprise an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4.2 The use of compounds of structure XIIIa as agonists of prostacyclin (PGI2) receptor has been demonstrated, as has their utility in the inhibition of platelet aggregation and the treatment of PAH. Therefore, the subject matter of claims 65, 67-70, 73-76, 78, 80-83 and 85 is considered to comprise an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4.3 Claims 66, 72 and 79 of the present application seek protection for the use of compounds of formula XIIIa as **modulators** of a PGI2 receptor. This would mean that said compounds must be both agonists and antagonists of a PGI2 receptor. No evidence has been provided that the compounds of the present application are PGI2 receptor antagonists.

Claims 71, 77 and 84 of the present application seek protection for the use of the compounds of formula XIIIa to treat a variety of unrelated diseases, ranging from stroke to diabetes to acne. No evidence has been provided in the present application that the compounds of the present application have any effect on all these diseases. It is accepted that some of these diseases may be affected by PGI2 receptor agonists (see D2-D4), however, this is not obvious for all the diseases claimed.

However, as the compounds *per se* are considered to be new and inventive, and it has been demonstrated that the compounds have biological activity, it must be considered that the use of the compounds of the present application in medicine is inventive, and therefore, that all second medical uses are also inventive. The subject matter of claims 1-85 meets the requirements of article 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. Claims 62-64 of the present application refer to the figures to define the subject matter for which protection is sought. This is allowable only if it is not possible to define the subject matter by any other means.

2. Further medical use claims 68, 74 and 81 are not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

44. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-methoxyphenyl)-3-phenylureido)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

45. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

46. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

47. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(*m*-tolyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

48. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chloro-3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

49. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

50. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

51. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-chloropyridin-2-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

52. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropyridin-3-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl) cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

53. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetamido) ethanesulfonic acid.

54. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:
2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetamido)acetic acid.

55. A salt according to claim 1 selected from the following salts and pharmaceutically acceptable solvates and hydrates thereof:
sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((diphenylcarbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;
sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;
sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;
sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;
magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;
potassium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate; and
calcium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

56. A salt according to claim 1 selected from the following salt and pharmaceutically acceptable solvates and hydrates thereof:
sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

57. A salt according to claim 1 selected from the following salt and pharmaceutically acceptable solvates and hydrates thereof:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

58. A solvate or hydrate according to claim 1 selected from the following solvates and hydrates:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate;

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate;

magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate;

potassium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate; and

calcium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate.

59. A hydrate according to claim 1 which is:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate.

60. A hydrate according to claim 1 which is:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate.

61. A crystalline form of a compound according to claim 1, selected from:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

62. The crystalline form according to claim 61 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 9.

63. The crystalline form according to claim 61 or 62 having a dynamic vapor sorption profile substantially as shown in Figure 10.

64. The crystalline form according to any one of claims 61 to 63 having a differential scanning calorimetry thermogram substantially as shown in Figure 11.

65. A pharmaceutical composition comprising: a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64; and a pharmaceutically acceptable carrier.

66. A method of modulating the activity of a PGI2 receptor by contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65.

67. A method of agonizing a PGI2 receptor by contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65.

68. A method for the treatment of a PGI2 receptor mediated disorder in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65.

69. A method for the treatment of PAH in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65.

70. The method according to claim 69, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) in an individual.

71. A method for the treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65.

72. Use of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, in the manufacture of a medicament for modulating the activity of a PGI2 receptor.

73. Use of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, in the manufacture of a medicament for agonizing a PGI2 receptor.

74. Use of a compound according to any one of claims in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, in the manufacture of a medicament for the treatment of a PGI2 receptor mediated disorder.

75. Use of a compound according to any one of claims in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, in the manufacture of a medicament for the treatment of PAH.

76. The use according to claim 75, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) in an individual.

77. Use of a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

78. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

79. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of modulating the activity of a PGI2 receptor.

80. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of agonizing a PGI2 receptor.

81. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of treatment of a PGI2 receptor mediated disorder.

82. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of treatment of PAH.

83. A compound according to claim 82, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH).

84. A compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, or a pharmaceutical composition according to claim 65, for use in a method of treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

85. A process for preparing a composition comprising admixing: a compound according to any one of claims 1 to 54, a salt according to any one of claims 52 to 57, a hydrate or solvate according to any one of claims 58 to 60, or a crystalline form according to any one of claims 61 to 64, and a pharmaceutically acceptable carrier.

TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS AL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

44. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

45. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

46. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

47. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

48. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

49. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

50. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

51. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

53. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) etanosulfónico.

54. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) acético.

55. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de las siguientes sales y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

56. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

57. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

58. Un solvato o hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes solvatos e hidratos:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

59. Un hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que es:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

60. Un hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que es:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

61. Una forma cristalina de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

62. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 61 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la figura 9.

63. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 61 ó 62 que tiene un perfil de sorción de vapor dinámico esencialmente como se muestra en la figura 10.

64. La forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63 que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial como se muestra en la figura 11.

65. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

66. Un método para modular la actividad de un receptor de PG12 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

67. Un método para agonizar un receptor de PG12 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

68. Un método para el tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PG12 en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a

60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

69. Un método para el tratamiento de la PAH en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

71. Un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la

vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

72. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PG12.

73. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para agonizar la actividad de un receptor de PG12.

74. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno provocado por un receptor de PGI2.

75. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las

58

reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de PAH.

76. El uso de conformidad con la reivindicación 75, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

77. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn,

rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

78. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

79. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para modular la actividad de un receptor de PG12.

80. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para agonizar un receptor de PG12.

81. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PG12.

82. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición

farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para el tratamiento de la PAH.

83. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 82, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

84. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión,

restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

85. Un proceso para preparar una composición que comprende mezclar: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet) **FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/001688	17.03.2009	18.03.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/17 A61K31/27 C07C271/08 C07C275/18 A61P43/00

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Collins, Sally Telephone No. +49 89 2399-4724

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/001688

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

62

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-72
	No:	Claims	-
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-52, 54-57, 60-63, 65, 67-70, 72
	No:	Claims	53, 58, 59, 64, 66, 71
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-72
	No:	Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The patentability of claims 53-58 is inter alia dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria is provided in this field by the PCT. Their assessment has been carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions searched in the International Search Report.

2. Reference is made to the following documents:

D1: LIU ET AL: "Treatments for pulmonary arterial hypertension" RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 100, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 765-774, XP005405500 ISSN: 0954-6111

D2: SEILER S M ET AL: "2-[3-[2-(4,5-diphenyl-2-oxazolyl) ethyl] phenoxy] acetic acid (BMY 42393): A new, structurally-novel prostacyclin partial agonist: 1) inhibition of platelet aggregation and mechanism of action" THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 74, no. 2, 15 April 1994 (1994-04-15), pages 115-123, XP022879192 ISSN: 0049-3848 [retrieved on 1994-04-15]

D3: "Delayed antiischemic effect of PgI2 and of a new stable PgI2 analogue 7-oxo-prostacyclin-Na in experimental model angina in dogs - L. Szekeres, I. Krassoi and E. Udvary. Department of Pharmacology University Medical School, Szeged, Hungary" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 15, 1 July 1983 (1983-07-01), page 132, XP023002985 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1983-07-01]

D4: SATO T ET AL: "Effect of OP-2507, a novel prostacyclin analogue on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in isolated perfused rat heart" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, 1 May 1990 (1990-05-01), page S74, XP023006102 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1990-05-01]

D5: EP-A-0 028 829 (HUELS CHEMISCHE WERKE AG [DE]) 20 May 1981 (1981-05-20)

D1 reviews the known treatments for pulmonary arterial hypertension. D2-D4 disclose various uses for prostacyclin agonists and analogues. D5 discloses urea compounds

64

substituted with a cyclohexane moiety.

3. Claims 1-51 of the present application seeks protection for compounds of structure XIIIa. Claims 52-72 of the present application seek protection for the use of said compounds in medicine.

No document has been found in the prior art which discloses compounds of structure XIIIa. Therefore the compounds and their use in medicine are considered to be new (Art. 33(2) PCT).

4. Inventive Step

4.1 No document has been found in the prior art which suggests modifying known compounds to obtain compounds of structure XIIIa. Therefore, the subject matter of claims 1-51 is considered to comprise an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4.2 The use of compounds of structure XIIIa as agonists of prostacyclin (PGI2) receptor has been demonstrated, as has their utility in the inhibition of platelet aggregation and the treatment of PAH. Therefore, the subject matter of claims 52, 54-57, 60-63, 65, 67-70 and 72 is considered to comprise an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4.3 Claims 53, 59 and 66 of the present application seek protection for the use of compounds of formula XIIIa as **modulators** of a PGI2 receptor. This would mean that said compounds must be both agonists and antagonists of a PGI2 receptor. No evidence has been provided that the compounds of the present application are PGI2 receptor antagonists. Therefore, the problem: "to provide modulators of a PGI2 receptor" has not been solved over the full scope of the claim, and no inventive step may be recognised for these claims.

4.4 Claims 58, 64 and 71 of the present application seek protection for the use of the compounds of formula XIIIa to treat a variety of unrelated diseases, ranging from stroke to diabetes to acne. No evidence has been provided in the present application that the compounds of the present application have any effect on all these diseases. It is accepted that some of these diseases may be affected by PGI2 receptor agonists (see D2-D4), however, this is not obvious for all the diseases claimed. Therefore, the problem: "to treat the diseases listed in claims 58, 64 and 71" has not been solved over

the full breadth of the claim, and no inventive step may be recognised for these claims.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. Claims 49-51 of the present application refer to the figures to define the subject matter for which protection is sought. This is allowable only if it is not possible to define the subject matter by any other means.

2. Further medical use claims 55, 61 and 68 are not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease).

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (BASADAS SOBRE EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia con base en el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad, **quedando éste conformado por 85 reivindicaciones.**

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de amida de fórmula (XIIIa) y composiciones farmacéuticas de esta que modulan la actividad del receptor de PGI2. Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos están dirigidos a métodos útiles en el tratamiento de: hipertensión pulmonar arterial (PAH), PAH idiopática, PAH familiar, PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno, una enfermedad cardíaca congénita, hipertensión portal, infección de VIH, ingesta de un fármaco o toxina, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH), PAH con compromiso capilar o venoso significativo, agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma o un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, como neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética o retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI2) ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ESTE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de fórmula (**Ia**) y composiciones farmacéuticas de estos que modulan la actividad del receptor de PGI2. Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de este se dirigen a métodos útiles en el tratamiento de: hipertensión arterial pulmonar (PAH); PAH idiopática; PAH familiar; PAH asociada con: una enfermedad vascular del colágeno, una enfermedad cardíaca congénita, hipertensión portal, infección con VIH, ingesta de un fármaco o toxina, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH); PAH con un significativo compromiso venoso o capilar; agregación plaquetaria; enfermedad de la arteria coronaria; infarto de miocardio; accidente isquémico transitorio; angina; accidente cerebrovascular; lesión por isquemia-reperfusión; restenosis; fibrilación auricular; formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario o en un individuo que sufre de fibrilación auricular; aterotrombosis; asma o un síntoma de asma; un trastorno relacionado con la diabetes, como la neuropatía periférica diabética; nefropatía diabética o retinopatía diabética; glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal; hipertensión; inflamación; psoriasis; artritis psoriásica; artritis reumatoidea; enfermedad de Crohn; rechazo de trasplante; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico (SLE); colitis ulcerosa; ateroesclerosis; acné; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; sepsis; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La prostaciclina (PGI2) es una molécula lipídica derivada del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa. Es un potente agente vasodilatador, antiproliferativo, antitrombótico y antiplaquetario que media sus efectos como agonista de un receptor acoplado a proteínas G (receptor de PGI2; por ejemplo, receptores de PGI2 humanos, número de acceso de GenBank® Accession No. NP_000951 y alelos del mismo). Se sabe que la unión de PGI2 (o de cualquier otro agonista) con el receptor de PGI2 conduce al acoplamiento con proteínas G y aumenta los niveles intracelulares de AMPc. (Ver, por ejemplo, Zhang *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454:80-88).

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una enfermedad que representa riesgo de vida caracterizada por una progresiva vasculopatía pulmonar que conduce a la hipertrofia del ventrículo derecho. Si no se trata, produce insuficiencia del ventrículo derecho. Se ha encontrado que la, que tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en la vasculatura pulmonar, es baja en pacientes con PAH en comparación con controles normales. La

69

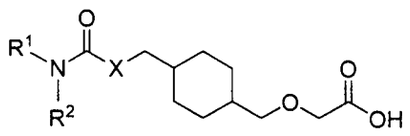
administración exógena o de un análogo de la prostaciclina (es decir, un agonista del receptor de PGI2) se ha transformado en una importante estrategia en el tratamiento de la PAH. (Ver, por ejemplo, Tuder *et al.*, Am. *J.* Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159:1925-1932; Humbert *et al.*, *J.* Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81).

El trepostinilo y el iloprost son análogos aprobados por la FDA de la prostaciclina que, como la prostaciclina, no son activos por vía oral. El beraprost es un análogo activo por vía oral de la prostaciclina aprobado para el tratamiento de la PAH en Japón, pero no se logró registrar para el tratamiento de la PAH en Europa y en Estados Unidos. De los tres fármacos aprobados por la FDA, la prostaciclina es el que mejor se ha estudiado en pacientes de PAH. El costo anual aproximado del tratamiento de la PAH con estos fármacos es de 25.000 a 200.000 dólares en función de la dosis. Actualmente, muchos expertos consideran que la prostaciclina intravenosa es el agente más confiable para tratar a los pacientes con PAH más afectados. Debido a la reducida vida útil de la prostaciclina, el tratamiento intravenoso es complicado debido a la necesidad de una infusión continua. Los pacientes corren el riesgo de un potencial efecto rebote mortal de hipertensión pulmonar si la infusión se interrumpe abruptamente, así como el riesgo significativo de complicaciones relacionadas con catéteres, incluida la sepsis. (Ver, por ejemplo, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81).

Existe un considerable interés en desarrollar análogos de la prostaciclina (es decir, agonistas del receptor de PGI2) para utilizarlos en el tratamiento de otras enfermedades, como la aterotrombosis. Desarrollar análogos estables y activos por vía oral de la prostaciclina (es decir, agonistas estables, activos por vía oral del receptor de PGI2) es una etapa limitante para alcanzar esta meta (ver, por ejemplo, Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub publicación electrónica previa a la impresión), así como para mejorar la gestión de la PAH.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de ciclohexano que se seleccionan de los compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(Ia)

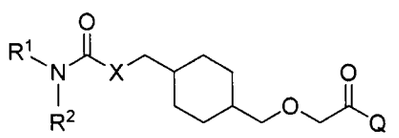
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno, opcionalmente por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de ciclohexano que se seleccionan de los compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIa)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de:

H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno, opcionalmente por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de:

alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-il, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención re refiere a métodos para modular la actividad de un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para agonizar un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH idiopática en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH familiar en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se seleccionan de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal en un individuo, que comprende administrar a dicho

individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis o fibrilación auricular en

un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que fue sometido a angioplastia o cirugía de bypass coronario que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la ateroesclerosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la aterotrombosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un síntoma de asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la nefropatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la hipertensión en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la hipertensión que pretenden conferir protección contra la isquemia cerebral en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la inflamación en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma, en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH idiopática.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH familiar.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la enfermedad vascular del colágeno.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD).

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2 que se selecciona de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis y fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ateroesclerosis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterotrombosis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síntoma de asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

77

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión que pretenden conferir protección contra la isquemia cerebral.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para agonizar un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH idiopática.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH familiar.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD).

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis o fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la ateroesclerosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la aterotrombosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un síntoma de asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de complicaciones relacionadas con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la nefropatía diabética.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la retinopatía diabética.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión que pretende conferir protección contra la isquemia cerebral.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la inflamación.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para modular la actividad de un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para agonizar un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a procesos para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para modular la actividad de un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para agonizar un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH idiopática en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH familiar en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se seleccionan de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

82

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis o fibrilación auricular en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo en un individuo que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la ateroesclerosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la aterotrombosis en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un síntoma de asma en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la nefropatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la retinopatía diabética en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o de una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para el tratamiento de la hipertensión en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la hipertensión que pretende conferir protección contra la isquemia cerebral en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o de una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de la inflamación en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea. enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico

(SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma, en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2 en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de PAH que se selecciona de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo; PAH asociada con la hipertensión portal; PAH asociada con la infección con VIH; PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina; PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria; PAH asociada con la esplenectomía; PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar; PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno que se seleccionan de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, sal, hidrato o forma cristalina de la presente invención o una composición farmacéutica de este.

86

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH idiopática.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH familiar.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD).

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de PGI2 que se seleccionan de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis y fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ateroesclerosis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterotrombosis.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un síntoma de asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión que pretende conferir protección contra la isquemia cerebral.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus

89

eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para agonizar un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la PAH que se selecciona de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se seleccionan de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo; PAH asociada con la hipertensión portal; PAH asociada con la infección con VIH; PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina; PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria; PAH asociada con la esplenectomía; PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar; PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se selecciona de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH idiopática.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH familiar.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la hipertensión portal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la infección con VIH.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina.

91

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la esplenectomía.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con un significativo compromiso venoso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD).

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de: enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis o fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo sometido a una cirugía de angioplastia o de bypass coronario.

Un aspecto de la presente invención corresponde al uso de un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de la formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la ateroesclerosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la aterotrombosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un síntoma de asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una complicación relacionada con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la neuropatía periférica diabética.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la nefropatía diabética.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la hipertensión que pretende conferir protección contra la isquemia cerebral.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la inflamación.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria que se selecciona de: psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné,

diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método para modular la actividad de un receptor de PGI2.

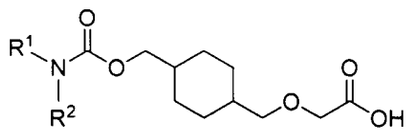
Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención para su uso en un método para agonizar un receptor de PGI2.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato, forma cristalina o composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de la PAH que se selecciona de: PAH idiopática; PAH familiar; PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno que se selecciona de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita que se selecciona de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo; PAH asociada con la hipertensión portal; PAH asociada con la infección con VIH; PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina; PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria; PAH asociada con la esplenectomía; PAH asociada con un significativo compromiso venoso o capilar; PAH asociada con una enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, sal, hidrato, solvato, forma cristalina o composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno que se selecciona de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto, sal, hidrato, solvato o forma cristalina de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención adicionalmente proporciona, entre otras cosas, procesos para la preparación de compuestos de fórmula **(II)**:



(II)

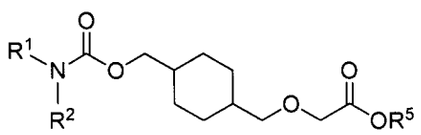
o una sal, solvato o hidrato de estos;

donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; se sustituyen, cada uno, opcionalmente por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **(III)**:



(III)

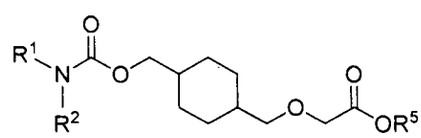
o una forma de sal de este;

donde:

R^5 es alquiloC_1-C_6;

con un agente hidrolizante para formar un compuesto de fórmula **(II)** o una sal, solvato o hidrato de este.

La presente invención proporciona además procesos para preparar compuestos de fórmula **(III)**:



(III)

o una forma de sal de estos;

donde:

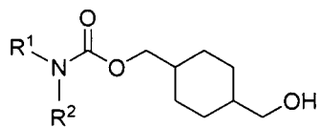
R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

95

R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^5 es alquiloC_1-C_6;

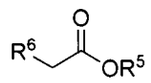
el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**IV**):



(**IV**)

o una forma de sal de este;

con un compuesto de fórmula (**V**):



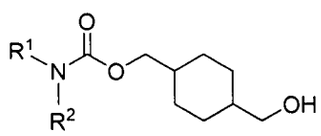
(**V**)

donde:

R^6 se selecciona de: alquilC_1-C_6arilsulfonato, alquilC_1-C_6sulfonato, arilsulfonato, haloalquilC_1-C_6sulfonato y halógeno;

en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (**III**) o una forma de sal de este.

La presente invención proporciona además procesos para preparar compuestos de fórmula (**IV**):



(**IV**)

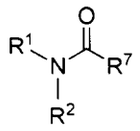
o una forma de sal de estos;

donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**VI**):



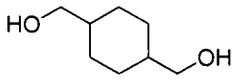
(VI)

o una forma de sal de este;

donde:

R^7 es un primer grupo saliente;

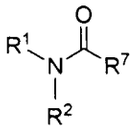
con un compuesto de fórmula (**VII**):



(VII)

para formar un compuesto de fórmula (**IV**) o una forma de sal de este.

La presente invención proporciona además procesos para preparar compuestos de fórmula (**VI**):



(VI)

o una forma de sal de estos;

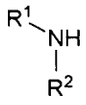
donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^7 es un primer grupo saliente;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**VIII**):



(VIII)

o una forma de sal de este;

con un compuesto de fórmula (**IX**):

97



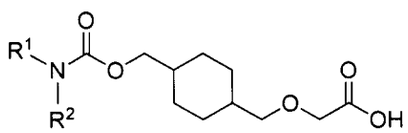
(IX)

donde:

R^8 es un segundo grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (**VI**) o una forma de sal de este.

La presente invención proporciona además procesos para preparar sales de compuestos de fórmula (**II**):



(II)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**II**) con un reactivo formador de sales para formar una sal de un compuesto de fórmula (**II**).

La presente invención proporciona además sales de compuesto de fórmula (**II**) preparados mediante los procesos descritos en la presente.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (**II**) preparados mediante los procesos descritos en la presente.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (**III**) y Fórmula (**IV**) preparados mediante los procesos descritos en la presente.

Estos y otros aspectos de la invención descritos en la presente se ilustrarán más detalladamente a lo largo de la divulgación de la patente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la **figura 1** se muestran dos métodos generales para preparar un intermediario útil en la síntesis de compuestos de la presente invención. El ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico podrá convertirse en el diol correspondiente ya sea directamente o a través de un éster, al reducirse con hidruro de aluminio del litio. La reacción del diol, con *terc*-butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio proporciona un derivado de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi que puede convertirse en una amina a través de la azida.

En la **figura 2** se muestra un método general de preparar compuestos de la presente invención. Un isocianato se acopla con ciclohexano-1,4-diildimetanol en presencia de piridina para formar carbamato. Esto se convierte en un derivado de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi con *terc*-

butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio y el carbamato se alquila con un derivado de haluro. Finalmente, el éster se hidroliza para proporcionar un compuesto de fórmula (**Ia**).

En la **figura 3** se muestran métodos generales de preparar compuestos de la presente invención. Primero, un derivado de haluro se hace reaccionar con una amina en presencia de un catalizador de paladio para formar una segunda amina. Esto se hace reaccionar con trifosgeno para formar una clorocarbonilamina que se hace reaccionar con un derivado de ciclohexano para formar un alcohol. Luego, el alcohol se convierte en un tubo a través de un derivado de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi en un compuesto de fórmula (**Ia**) mediante reacción con *terc*-butildiazoacetato en presencia de un catalizador de rodio, seguido de una hidrólisis ácida. Alternativamente, un compuesto de fórmula (**Ia**) puede prepararse mediante reacción de la clorocarbonlamina con un derivado de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxiciclohexano en piridina seguido de hidrólisis ácida. Un compuesto de fórmula (**Ia**) puede convertirse en la sal de sodio correspondiente mediante tratamiento con metóxido de sodio.

En la **figura 4** se muestran métodos generales para preparar compuestos de fórmula (**Ia**). En uno de los métodos una clorocarbonilamina se hace reaccionar con 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo en presencia de una base y el producto se hidroliza. En otro de los métodos una clorocarbonilamina se hace reaccionar con ácido 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético en presencia de una base. En otro de los métodos una amina secundaria se hace reaccionar con 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato en presencia de trifosgeno.

En la **figura 5** se muestra un método para preparar intermediarios útiles en la síntesis de compuestos de la presente invención, (4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo puede hacerse reaccionar con ácido bromoacético para formar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo. El intermediario resultante podrá hidrolizarse con HCl a temperatura ambiente para proporcionar 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de *terc*-butilo o hidrolizarse con HCl a 60 °C para proporcionar ácido 2-((4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético.

En la **figura 6** se muestra un método general de preparar compuestos de la presente invención, (4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo se alquila con 2-diazoacetato de etilo en presencia de un catalizador de rodio para proporcionar 2-((4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo el que puede hidrolizarse hasta proporcionar la amina libre mediante tratamiento con HCl a temperatura ambiente. Este se hace reaccionar con carbonato de disuccinimidilo y luego con una amina secundaria para proporcionar una urea. Finalmente el éster se hidroliza con HCl a 60° C para proporcionar un compuesto de fórmula (**Ia**).

99

En la **figura 7** se muestran los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto **23** de inhibir la respuesta hipertrófica del ventrículo derecho en una rata con hipertensión arterial pulmonar inducida con MCT.

En la **figura 8** se muestran los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto **22** de inhibir la respuesta hipertrófica del ventrículo derecho en una rata con hipertensión arterial pulmonar inducida con MCT.

En la **figura 9** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene una forma cristalina (Forma 1) de **2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio (la sal de sodio del compuesto 22)** (difractómetro de polvo de rayos X PANalytical X'Pert Plus; de 5,0 a 40,0 °2θ).

En la **figura 10** se describe un perfil de sorción dinámica de vapor (DVS) para la Forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (analizador de sorción dinámica de vapor VTI).

En la **figura 11** se describe un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (Q1000 de TA Instruments para la DSC; 10 °C/min). En la figura 11 también se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** (Q500 de TGA Instruments TA en célula abierta; 10 °C/min).

En la **figura 12** se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para un hidrato de la sal de sodio del compuesto **22**.

En la **figura 13** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un hidrato de la sal de sodio del compuesto **22**.

En la **figura 14** se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para un hidrato de la sal de sodio del compuesto **23**.

En la **figura 15** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un hidrato de la sal de sodio del compuesto **23**.

En la **figura 16** se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de magnesio del compuesto **23**.

En la **figura 17** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de magnesio del compuesto **23**.

En la **figura 18** se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de potasio del compuesto **23**.

En la **figura 19** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de potasio del compuesto **23**.

En la **figura 20** se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para un solvato de la sal de calcio del compuesto **23**.

En la **figura 21** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene un solvato de la sal de calcio del compuesto **23**.

En la **figura 22** se describe los espectros MS (superior) y el MS/MS (inferior) del conjugado de taurina del compuesto **22** (compuesto **99**).

En la **figura 23** se describe los espectros MS (superior) y el MS/MS (inferior) del conjugado de glicina del compuesto **22** (compuesto **100**).

En la **figura 24 se** muestran los perfiles medios de concentración plásmatica en función del tiempo del compuesto **22** y el conjugado de taurina del compuesto **22** (compuesto **99**) después de una dosis oral de 1,25 mg/kg de conjugado de taurina del compuesto **22** en ratas macho.

En la **figura 25** se muestran los perfiles medios de concentración plasmática en función del tiempo del compuesto **22** después de una dosis oral de 10 mg/kg de la sal de sodio del compuesto **22** en ratas macho.

En la **figura 26** se describe un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención (Q1000 DSC de TA Instruments; 10 °C/min). En la figura 26 también se describe un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención (Q500 TGA de Instruments TA en célula abierta; 10 °C/min).

En la **figura 27** se describe un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contiene la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención (difractómetro de polvo de rayos X PANalytical X'Pert Plus; de 5,0 a 40,0 °2θ).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

A los efectos de lograr claridad y coherencia, las siguientes definiciones se utilizarán en todo este documento de patente.

El término "**agonistas**" se refiere a los restos que interactúan y activan al receptor, tal como el receptor de PGI2, e inician una respuesta psicológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular tras la unión con el receptor, o mejoran la unión del GTP con las membranas.

El término "**poner en contacto**" se refiere a juntar los restos indicados, en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. De esta forma, "poner en contacto" un receptor de PGI2 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferiblemente humano, que tiene un receptor de PGI2, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o una preparación más purificada que contiene un receptor de PGI2.

El término "**hidrato**", tal como se utiliza en la presente, significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que adicionalmente incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

101

Las expresiones "**que necesita tratamiento**" y "**que lo necesita**", cuando se refieren al tratamiento, se utilizan de forma intercambiable y significan una apreciación hecha por un profesional de la salud (por ejemplo, médico, enfermero, enfermero especialista, etc., en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluidos mamíferos no humanos) de que un individuo o animal necesita un tratamiento o se beneficiará con el mismo. Este juicio es emitido teniendo en cuenta una variedad de factores que se encuentran en el campo de la pericia de un profesional de la salud, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo o animal se encuentra enfermo o enfermará como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que puede tratarse mediante los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden utilizarse de forma preventiva o protectora; o los compuestos de la invención pueden utilizarse para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

El término "**individuo**" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

Los términos "**modular o modulando**" se refiere a un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

El término "**composición farmacéutica**" significa una composición que comprende al menos un ingrediente activo incluyendo, a modo no taxativo, sales, solvatos e hidratos de compuestos de la presente invención; con lo cual la composición puede utilizarse en la investigación para un resultado eficaz específico en un mamífero (por ejemplo, a modo no taxativo, un humano). Los entendidos en la materia comprenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado en base a sus necesidades.

El término "**solvato**", tal como se utiliza en la presente, significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que adicionalmente incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para administración a humanos en trazas.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que es el objetivo de un investigador, veterinario, médico u otro clínico o profesional de la salud o de un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni manifiesta la patología o la sintomatología de la enfermedad;

(2) Inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o manifestando la patología o la sintomatología de la

enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo de la patología y/o la sintomatología); y

(3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o manifestando la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

La expresión "**hacer reaccionar**" se utiliza en la presente como se conoce en la técnica y generalmente refiere a juntar dos reactivos químicos de manera tal que se permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física de por lo menos un reactivo químico.

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

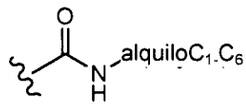
El término "**aciloC$_1$-C$_6$**" se refiere a un radical alquiloC$_1$-C$_6$ unido al carbono de un grupo carbonilo donde la definición de alquilo tiene la misma definición que la que se describe en la presente; algunos ejemplos incluyen, a modo no taxativo, acetilo, propionilo, *n*-butanoilo, *sec*-butanoilo, pivaloilo, pentanoilo y similares.

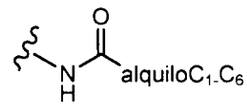
El término "**alcoxiC$_1$-C$_6$**" se refiere a un radical alquiloC$_1$-C$_6$, tal como se define en la presente, directamente unido a un átomo de oxígeno. Las realizaciones son 1 a 5 carbonos; algunas realizaciones son 1 a 4 carbonos; algunas realizaciones son 1 a 3 carbonos; y algunas realizaciones son 1 a 2 carbonos. Los ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y similares.

El término "**alquiloC$_1$-C$_6$**" se refiere a un radical de carbono lineal o ramificado que contiene 1 a 6 carbonos. Las realizaciones son 1 a 5 carbonos. Las realizaciones son 1 a 4 carbonos. Las realizaciones son 1 a 3 carbonos. Las realizaciones son 1 a 2 carbonos. Las realizaciones son 1 carbono. Los ejemplos de un alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$], 2-metilbutilo [es decir,-CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$], *n*-hexilo y similares.

El término "**alquilC$_1$-C$_6$amino**" se refiere a un radical de alquilo unido a un radical NH donde el radical alquilo tiene el mismo significado que en la presente. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, isobutilamino, *t*-butilamino y similares. Las realizaciones son "**alquilC$_1$-C$_2$amino**".

El término "**alquilC$_1$-C$_6$carboxamido**" o "**alquilC$_1$-C$_6$carboxamida**" se refiere a un grupo alquiloC$_1$-C$_6$ unido al carbono o al nitrógeno de un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que en la presente. El alquilC$_1$-C$_6$carboxamido podrá ser representado por lo siguiente:



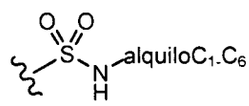


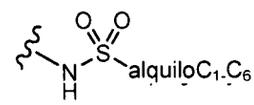
Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-isopropilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-*sec*-butilcarboxamida, *N*-isobutilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida y similares.

El término "**alquilC_1-C_6sulfanilo**" se refiere a un radical de alquiloC_1-C_6 unido a un átomo de azufre (es decir, S) donde el radical alquilo tiene el mismo significado que en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilsulfanilo (es decir, CH_3S-), etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, *t*-butilsulfanilo y similares.

El término "**alquilC_1-C_6sulfinilo**" se refiere a un radical alquiloC_1-C_6 unido al azufre de un radical sulfóxido que tiene la fórmula: -S(O)- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, *t*-butilsulfinilo y similares.

El término "**alquilC_1-C_6 sulfonamida**" se refiere a los grupos que se muestran a continuación:





donde alquiloC_1-C_6 tiene la misma definición que se describe en la presente.

El término "**alquilC_1-C_6sulfonilo**" se refiere a un radical alquiloC_1-C_6 unido al azufre de un radical de sulfona que tiene la fórmula: -$S(O)_2$- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfinolo, *sec*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *t*-butilsulfonilo y similares.

El término "**amino**" se refiere al grupo -NH_2.

El término "**arilo**" se refiere a un radical del anillo aromático que contiene 6 a 10 carbonos anulares. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "**carbo-C_1-C_6-alcoxi**" se refiere a un éster de alquiloC_1-C_6 de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es el que se define en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, carbometoxi [-C(= O)OCH_3], carbo-etoxi, carbo-propoxi, carbo-isopropoxi, carbo-butoxi, carbo-*sec*-butoxi, carbo-isobutoxi, carbo-*t*-butoxi, carbo-*n*-pentoxi, carbo-isopentoxi, carbo-*t*-pentoxi, carbo-*neo*-pentoxi, carbo-*n*-hexiloxi y similares.

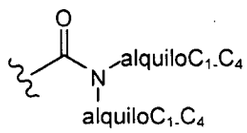
El término "**carboxamida**" se refiere al grupo -$CONH_2$.

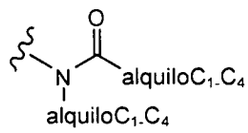
Los términos "**carboxi**" o "**carboxilo**" se refiere al grupo $-CO_2H$, al que también se hace referencia como grupo de ácido carboxílico.

El término "**ciano**" se refiere al grupo –CN.

El término "**dialquilC_2-C_8amino**" se refiere a un amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales alquiloC_1-C_4 donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Las realizaciones son "**dialquilC_2-C_4amino**".

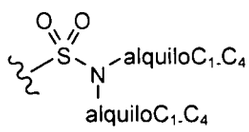
Los términos "**dialquilC_2-C_8carboxamido**" o "**dialquilC_2-C_8carboxamida**" se refiere a dos radicales alquilo, iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que se describe en la presente. Un dialquilC_2-C_8carboxamido podrá ser representado por los siguientes grupos:

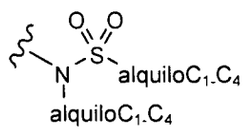




donde C_1-C_4 tiene la misma definición que se describe en la presente. Los ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen, a modo no taxativo, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y similares.

El término "**dialquilC_2-C_8 sulfonamida**" se refiere a uno de los grupos que se muestran a continuación:





donde C_1-C_4 tiene la misma definición que se describe en la presente, por ejemplo, a modo no taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y similares.

El término "**guanidino**" se refiere a $-NHC(=NH)NH_2$.

Los términos "**halógeno**" o "**halo**" se refieren a un grupo fluoro, cloro, bromo o iodo.

El término "**haloalcoxiC_1-C_6**" se refiere a un haloalquiloC_1-C_6, tal como se define en la presente, directamente unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "**haloalquiloC_1-C_6**" se refiere a un grupo alquiloC_1-C_6, tal como se define en la presente, donde el alquilo está sustituido con uno halógeno hasta sustituirlo completamente y un haloalquiloC_1-C_6 completamente sustituido podrá representarse por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; cuando más de un halógeno está presente entonces podrán ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferiblemente F, algunas realizaciones son 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son 1 a 4

105

carbonos, 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 ó 2 carbonos. Ejemplos de grupos haloalquilos incluyen, a modo no taxativo, fluorometilo, diflurometilo, triflurometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluroetilo y similares.

El término "**heteroarilo**" se refiere a un sistema de anillos aromáticos conteniendo 5 a 14 átomos del anillo aromático que pueden contener un anillo simple, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados y donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo que se selecciona, por ejemplo, a modo no taxativo, del grupo que consiste en O, S y N donde N puede sustituirse opcionalmente con H, aciloC$_1$-C$_4$ o alquiloC$_1$-C$_4$. Las realizaciones contienen 5 a 6 átomos anulares, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Las realizaciones contienen 8 a 14 átomos anulares, por ejemplo, carbazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurán y similares.

Los términos "**heterocíclico**" o "**heterociclilo**" se refiere a un sistema anular que contiene 3 a 15 átomos anulares que podrán ser un anillo simple, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, donde por lo menos un átomo en el anillo es un heteroátomo o un sustituyente de heteroátomo que se selecciona, a modo no taxativo, del grupo que consiste en O, S, S(= O), S(= O)$_2$ y NH, donde N está opcionalmente sustituido con aciloC$_1$-C$_4$ o alquiloC$_1$-C$_4$. En algunas realizaciones, los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con oxo formando de esta manera un grupo carbonilo. En algunas realizaciones el grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. En algunas realizaciones el grupo heterocíclico es un grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a un anillo de benceno. En algunas de las realizaciones el grupo heterocíclico es un grupo tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está fusionado a dos anillos de benceno. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, a modo no taxativo, [1,3]-dioxolanilo, [1,4]-dioxanilo, [1,4]-oxazepanilo, 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo [b,f]azepinilo, azepanilo, azetidinilo, aziridinilo, cromanilo, ditianilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, succinimidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiocromanilo, tiomorfolinilo, tritianilo, xantenilo y similares. Se comprenderá que un grupo heterocíclico puede enlazarse solo en cualquier anillo de carbono o anillo de nitrógeno disponible como lo permitan las fórmulas respectivas a menos que se indique de otra forma.

El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo –OH.

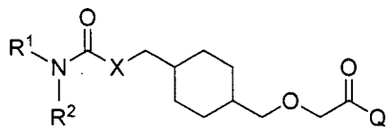
El término "**nitro**" se refiere al grupo $-NO_2$.

El término "**sulfo**" se refiere al grupo $-SO_3H$.

El término "**tiol**" se refiere al grupo -SH.

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN:

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos compuestos como se muestra en la fórmula (**XIIIa**):



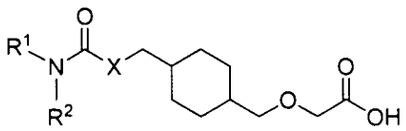
(**XIIIa**)

y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos;

donde:

R^1, R^2, X y Q tienen las mismas definiciones que se describen en la presente, *supra* e *infra*.

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos compuestos como se muestra en la fórmula (**Ia**):



(**Ia**)

y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos;

donde:

R^1, R^2 y X tienen las mismas definiciones que se describen en la presente, *supra* e *infra*.

Se apreciará que ciertos aspectos de la invención que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una realización simple. A la inversa, varios aspectos de la invención que, por razones de concisión, se describen en el contexto de una realización simple, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que corresponden a los grupos químicos representados por las variables (par ejemplo, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X y Q) que se encuentran en las fórmulas químicas genéricas que de describen en la presente, por ejemplo, (**Ia**), (**Ic**), (**Ie**), (**Ig**), (**Ii**), (**Ik**), (**Im**), (**II**), (**XIIIa**), (**XIIIc**), (**XIIIe**), (**XIIIg**), (**XIIIi**), (**XIIIk**), (**XIIIm**) están incluidas específicamente en la presente invención tal como si cada combinación se enumerara

explícitamente en forma individual, al punto que dichas combinaciones abarcan compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse para actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumeradas en las realizaciones para dercribir dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente, también están incluidas específicamente en la presente invención tal como si cada subcombinación de los grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se enumeraran explícitamente en forma individual en la presente. Adicionalmente, todas las subcombinaciones de las sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas específicamente ejemplificadas en la presente, así como todas las subcombinaciones de los usos de las mismas y las indicaciones médicas relacionadas con los mismos que se describen en la presente, también están incluidas específicamente en la presente invención tal como si todas y cada una de las subcombinaciones de sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas específicamente ejemplificadas en la presente y de las subcombinaciones de los usos de las mismas y las indicaciones médicas descritas en la presente fueran descritas individual y explícitamente en la presente.

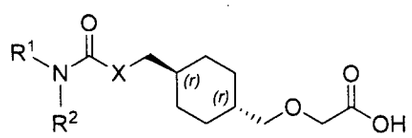
Tal como se utiliza en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se reemplaza mediante un sustituyente o grupo que no es hidrógeno, el sustituyente o grupo que no es hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo se sustituye adicionalmente por otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en la presente está "sustituido" puede tener hasta la totalidad de la valencia de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede sustituirse por 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede sustituirse por 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede sustituirse por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede sustituirse por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 sustituyentes y similares. De forma similar, "sustituido por uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitido por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido por más de un grupo los mismos pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas tales como tautómeros ceto-enol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente encerradas en una forma mediante sustitución apropiada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

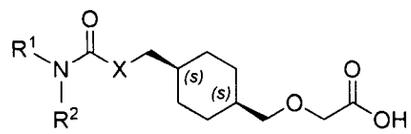
Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los intermediarios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluidos deuterio y tritio.

Se comprende y aprecia que los compuestos de fórmula (**Ia**) y fórmulas relacionadas con la misma pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden existir enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos dichos enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos, incluidos los racematos. Se entiende que los compuestos de fórmula (**Ia**) y fórmulas utilizadas a lo largo de esta divulgación pretenden representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se especifique o muestre lo contrario.

Se entiende y aprecia que los compuestos de fórmula (**Ia**) y fórmulas relacionadas con la misma existen como meso isómeros. Tales meso isómeros pueden denominarse *cis* y *trans*. Los meso isómeros *cis* de los compuestos de fórmula (**Ia**) se nombran en la presente utilizando los prefijos (1*s*, 4*s*) y los meso isómeros *trans* de los compuestos de fórmula (**Ia**) se nombran en la presente utilizando los prefijos (1*r*, 4*r*) como se muestra a continuación:

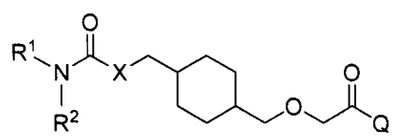


(1*r*, 4*r*)- o meso isómeros *trans*



(1*s*, 4*s*)- meso isómeros *cis*

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de ciclohexano que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIa)

donde:

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno, opcionalmente por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

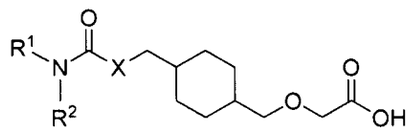
R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-

109

carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-il, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenilo)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de ciclohexano que se seleccionan de compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ia**)

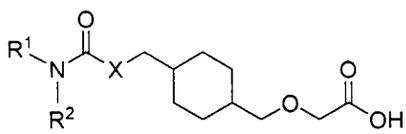
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, hidroxilo y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de ciclohexano que se seleccionan de compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ia**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

El grupo R^1:

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de: aciloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, alquilC_1-C_6amino, alquilC_1-C_6carboxamida, alquilC_1-C_6sulfanilo, alquilC_1-C_6sulfinilo, alquilC_1-C_6sulfonamida, alquilC_1-C_6sulfonilo, amino, arilo, carbo-alkoxi-C_1-C_6, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilC_2-C_8amino, dialquilC_2-C_8carboxamida, dialquilC_2-C_8sulfonamida, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas realizaciones, R^1 es difenilmetilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 2,3-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 2-fluoro-3-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 2-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 2-fluoropiridin-4-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 2-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-(trifluorometoxi)fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3,4-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3,5-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3,5-dimetilfenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-cloro-2-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-cloro-4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-cloro-5-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluoro-4-metilfenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-tolilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-(trifluorometoxi)fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-cloro-3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-etoxifenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-metoxi-2-metilfenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-tolilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-cloropiridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-fluoropiridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-fluoropiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-metoxipiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-metilpiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-metiltiazol-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 5-metiltiofen-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 6-fluoropiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es pirazin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es piridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es piridin-3-ilo.

<u>El grupo R^2:</u>

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metilo y fluoro.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, halógeno e hidroxi.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6, halógeno e hidroxi.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metilo, fluoro e hidroxi.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-hidroxifenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es H.

En algunas realizaciones, R^2 es metilo.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es 3-tolilo.

En algunas realizaciones, R^2 es 4-tolilo.

En algunas realizaciones, R^2 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es 4-hidroxifenilo.

<u>El grupo R^3:</u>

En algunas realizaciones, R^3 es H.

En algunas realizaciones, R^3 es alquiloC_1-C_6.

En algunas realizaciones, R^3 es metilo.

<u>El grupo X:</u>

En algunas realizaciones, X es O.

En algunas realizaciones, X es NR^3.

El grupo Q:

En algunas realizaciones, Q es OH.

En algunas realizaciones, Q es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

En algunas realizaciones, Q se selecciona de: 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En algunas realizaciones, Q se selecciona de: (*S*)-1-carboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino, (*S*)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, (*S*)-1,2-dicarboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino, (*S*)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, (*S*)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, (1*S*,2*S*)-1-carboxi-2-metilbutilamino, (*S*)-1-carboxi-3-metilbutilamino, (*S*)-5-amino-1-carboxipentilamino, (*S*)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, (*S*)-1-carboxi-2-feniletilamino, (*S*)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (*S*)-1-carboxi-2-hidroxietilamino, (1*S*,2*R*)-1-carboxi-2-hidroxipropilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y (*S*)-1-carboxi-2-metilpropilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-4-guanidinobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1,2-dicarboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-mercaptoetilamino.

En algunas realizaciones, Q es 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino.

En algunas realizaciones, Q es carboximetilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-3-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es 5-amino-1-carboxipentilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-feniletilamino.

En algunas realizaciones, Q es 2-carboxipirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-hidroxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-hidroxipropilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es 1-carboxi-2-metilpropilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1,2-dicarboxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino.

En algunas realizaciones, Q es carboximetilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (1*S*,2*S*)-1-carboxi-2-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-3-metilbutilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-5-amino-1-carboxipentilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-feniletilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-2-carboxipirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-hidroxietilamino.

En algunas realizaciones, Q es (1*S*,2*R*)-1-carboxi-2-hidroxipropilamino.

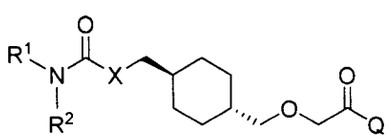
En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino.

En algunas realizaciones, Q es (*S*)-1-carboxi-2-metilpropilamino.

Ciertas combinaciones de la presente invención:

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIc)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos

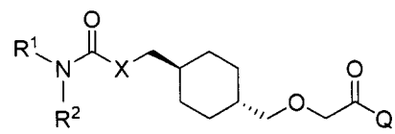
con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIc)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

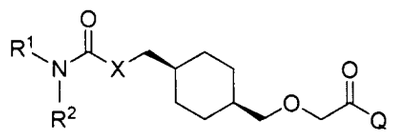
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

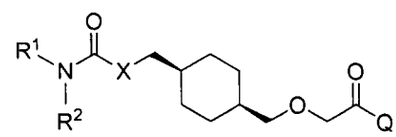
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-

(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

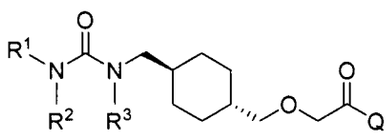
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIg)

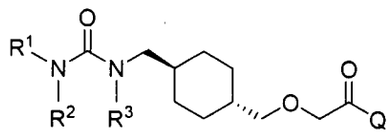
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIg)

donde:

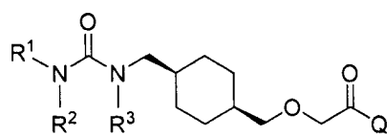
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIi)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

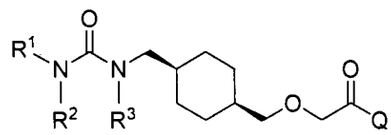
R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino,

119

carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**XIIIi**)

donde:

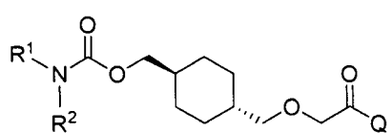
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



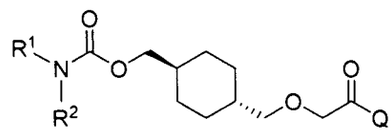
(**XIIIk**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIk)

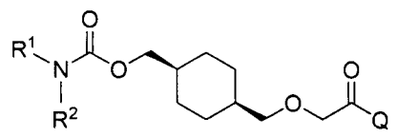
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



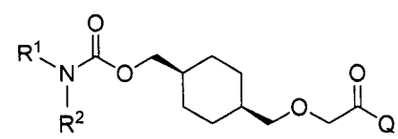
(XIIIm)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIm)

donde:

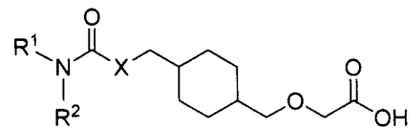
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-

metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ia**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de: aciloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, alquilC_1-C_6amino, alquilC_1-C_6carboxamida, alquilC_1-C_6sulfanilo, alquilC_1-C_6sulfinilo, alquilC_1-C_6sulfonamida, alquilC_1-C_6sulfonilo, amino, arilo, carbo-alkoxi-C_1-C_6, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilC_2-C_8amino, dialquilC_2-C_8carboxamida, dialquilC_2-C_8sulfonamida, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, halógeno, hidroxilo y nitro;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de: aciloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, alquilC_1-C_6amino, alquilC_1-C_6carboxamida, alquilC_1-C_6sulfanilo, alquilC_1-C_6sulfinilo, alquilC_1-C_6sulfonamida, alquilC_1-C_6sulfonilo, amino, arilo, carbo-alkoxi-C_1-C_6, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilC_2-C_8amino, dialquilC_2-C_8carboxamida, dialquilC_2-C_8sulfonamida, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, halógeno, hidroxilo y nitro.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de: aciloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, alquilC_1-C_6amino, alquilC_1-C_6carboxamida, alquilC_1-C_6sulfanilo, alquilC_1-C_6sulfinilo, alquilC_1-C_6sulfonamida, alquilC_1-C_6sulfonilo, amino, arilo, carbo-alkoxi-C_1-C_6, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilC_2-C_8amino, dialquilC_2-C_8carboxamida, dialquilC_2-C_8sulfonamida, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-

123

C_6, halógeno, hidroxilo y nitro; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de: aciloC_1-C_6, alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, alquilC_1-C_6amino, alquilC_1-C_6carboxamida, alquilC_1-C_6sulfanilo, alquilC_1-C_6sulfinilo, alquilC_1-C_6sulfonamida, alquilC_1-C_6sulfonilo, amino, arilo, carbo-alkoxi-C_1-C_6, carboxamida, carboxi, ciano, dialquilC_2-C_8amino, dialquilC_2-C_8carboxamida, dialquilC_2-C_8sulfonamida, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, halógeno, hidroxilo y nitro; y R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, metilo, fenilo, *n*-propilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno.

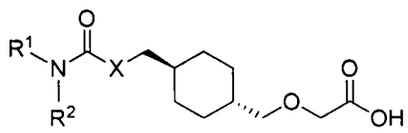
En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro; y R^2 se selecciona de: H,

124

alquiloC$_1$-C$_6$ y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metilo y fluoro.

En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

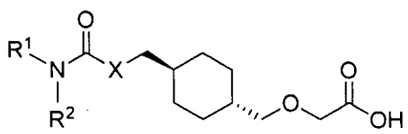
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC$_1$-C$_6$, arilo y heteroarilo; donde alquiloC$_1$-C$_6$, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC$_1$-C$_6$, alquiloC$_1$-C$_6$, arilo, haloalcoxiC$_1$-C$_6$, haloalquiloC$_1$-C$_6$ y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC$_1$-C$_6$.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-

125

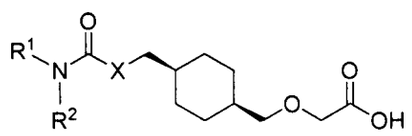
fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

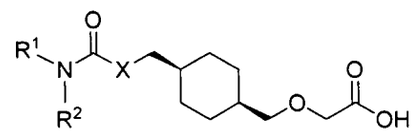
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-

126

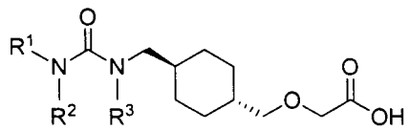
etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



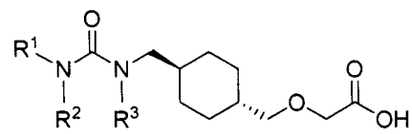
(**Ig**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ig**)

donde:

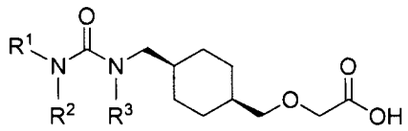
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-

metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



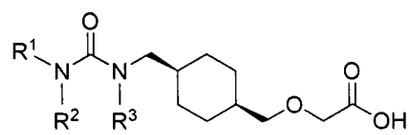
(**Ii**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(**Ii**)

donde:

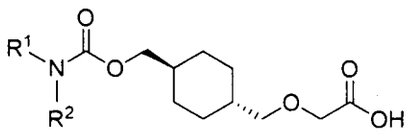
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

118

R^3 se selecciona de H y metilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

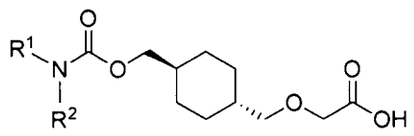


(**Ik**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



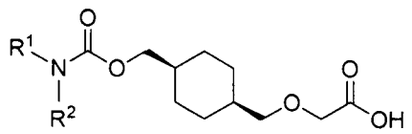
(**Ik**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Im**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

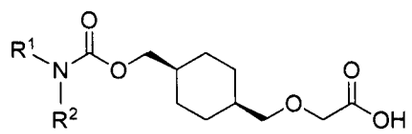


(Im)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (**Im**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(Im)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

Las realizaciones de la presente invención incluye cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo:

ácido 2-((-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3,3-di *p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3,3-di *m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;
ácido 2-((-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-((-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

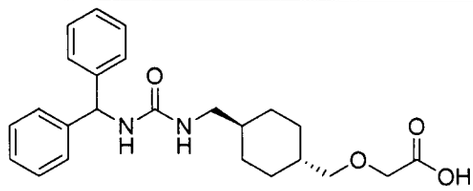
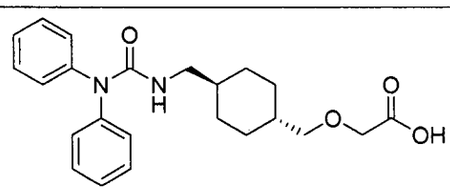
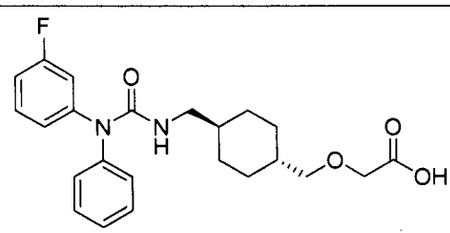
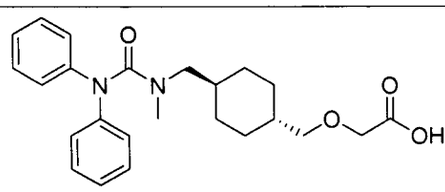
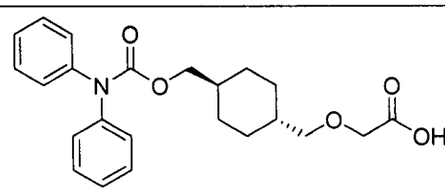
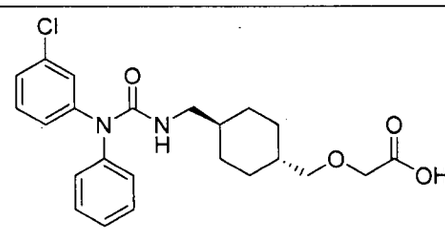
ácido 2-((-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

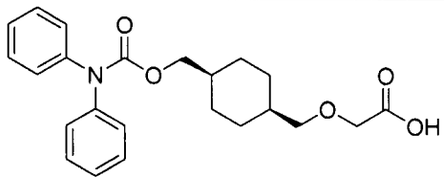
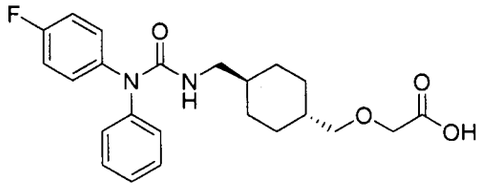
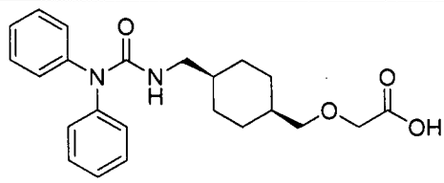
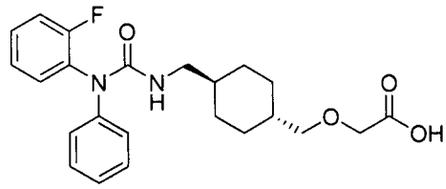
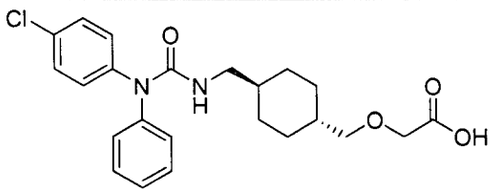
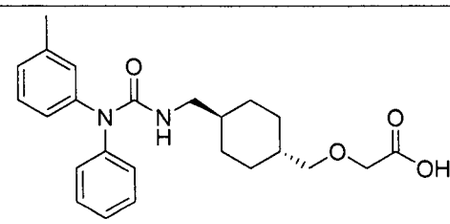
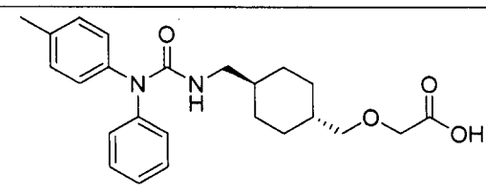
ácido 2-((-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético; y

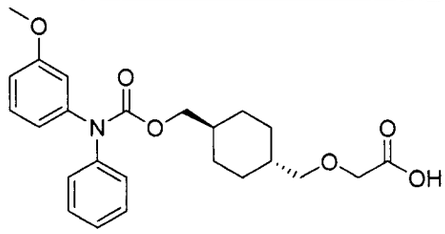
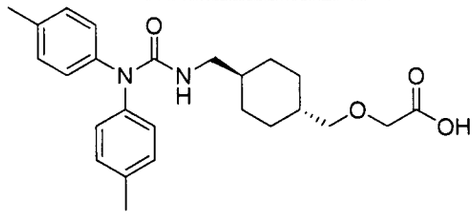
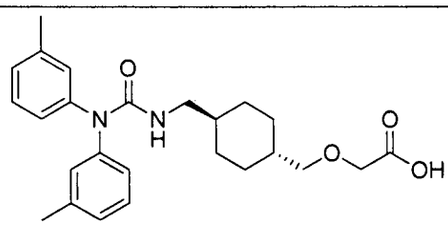
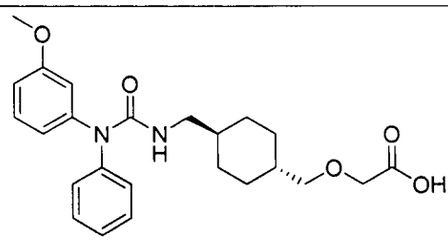
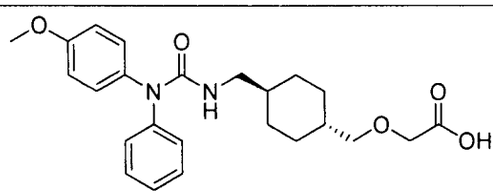
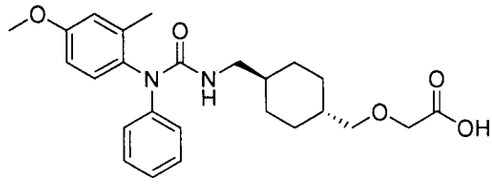
ácido 2-((-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

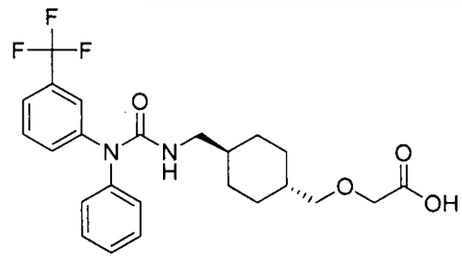
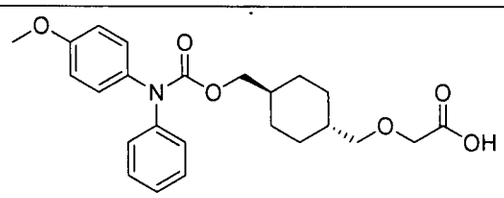
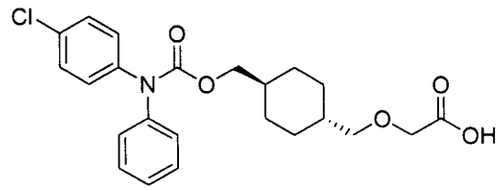
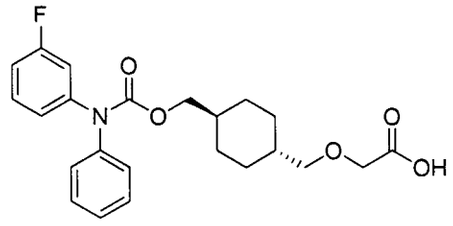
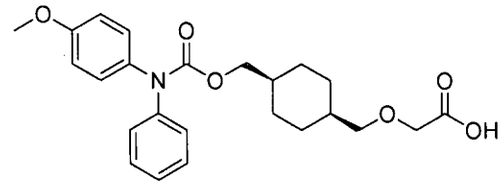
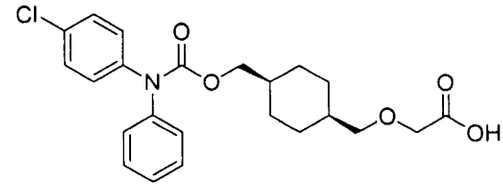
Las realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo que se muestra en la TABLA A.

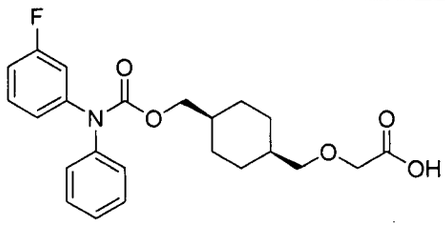
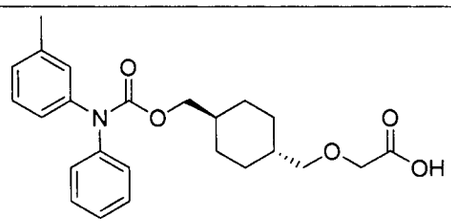
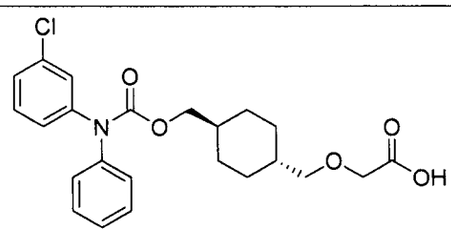
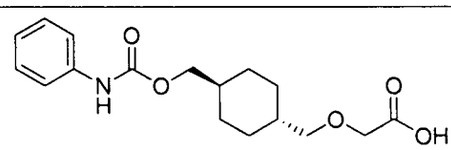
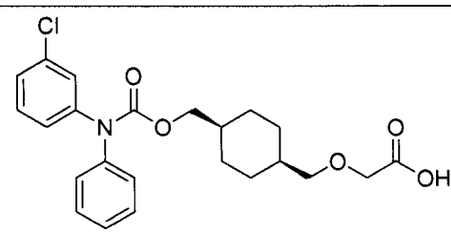
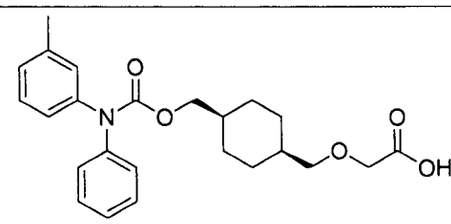
TABLA A

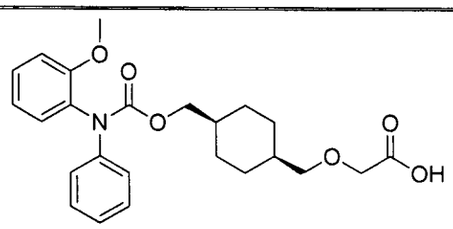
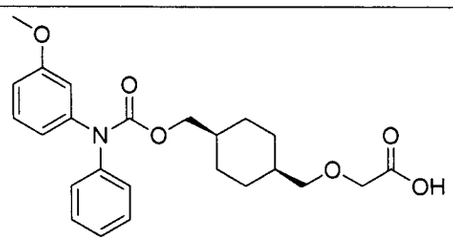
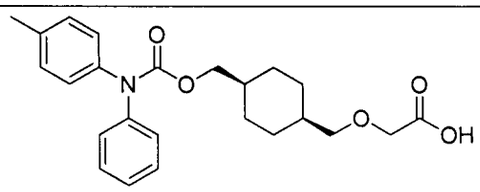
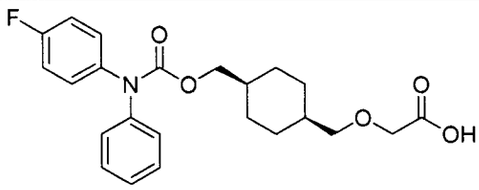
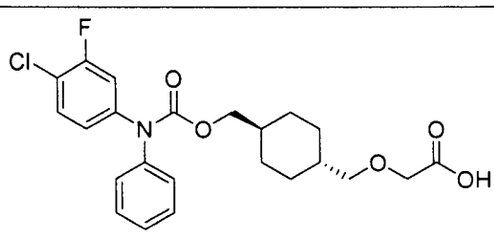
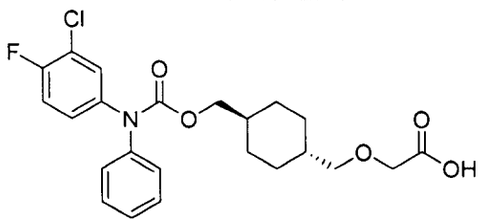
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
1		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidrilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
2		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
3		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
4		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
5		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
6		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético

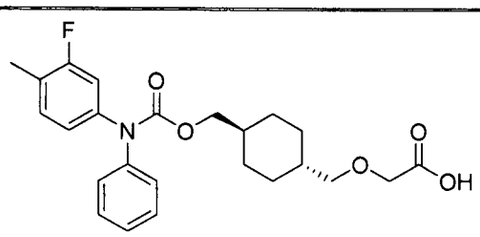
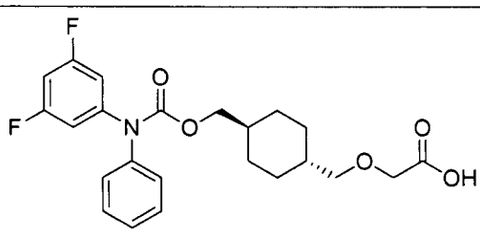
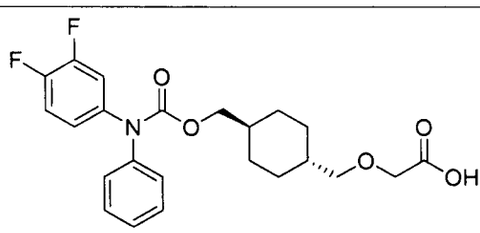
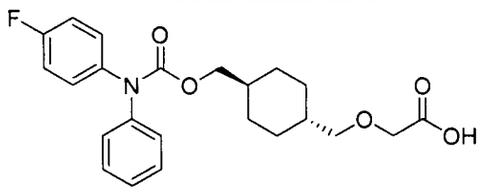
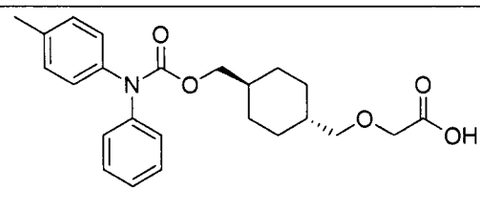
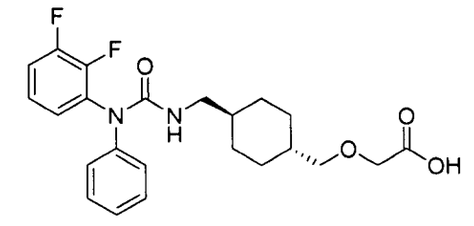
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
7		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
8		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
9		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
10		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
11		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
12		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
13		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético

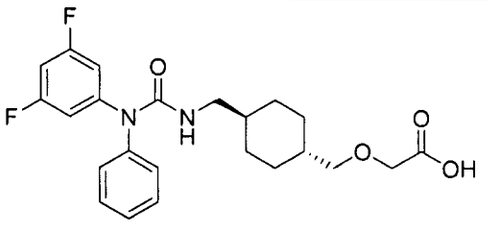
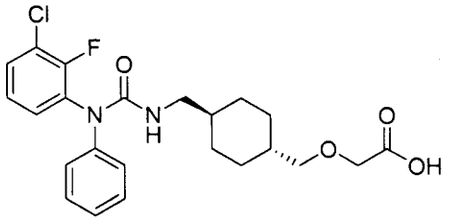
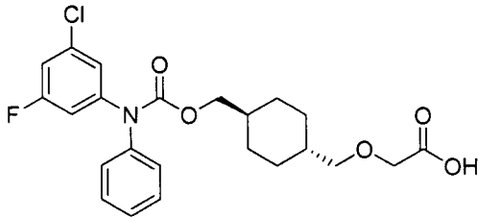
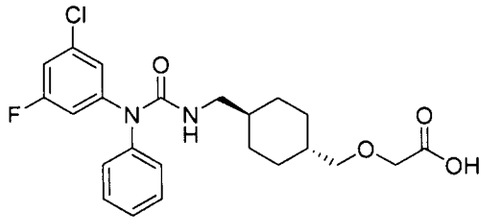
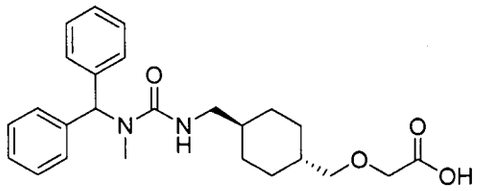
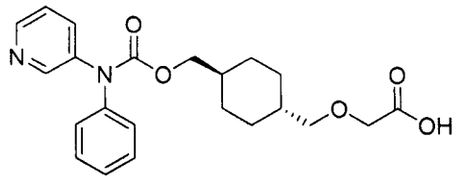
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
14		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
15		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *p*-tolilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
16		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *m*-tolilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
17		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)- 3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
18		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
19		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético

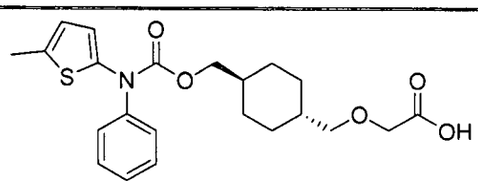
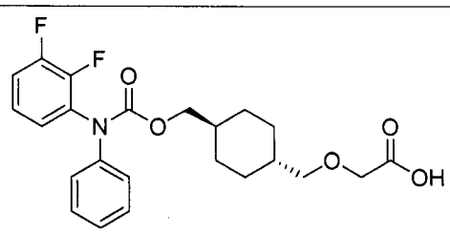
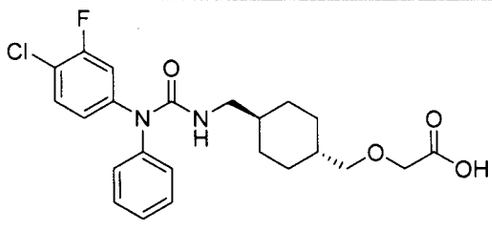
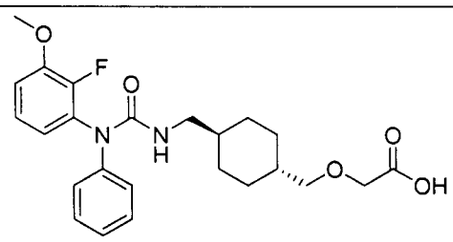
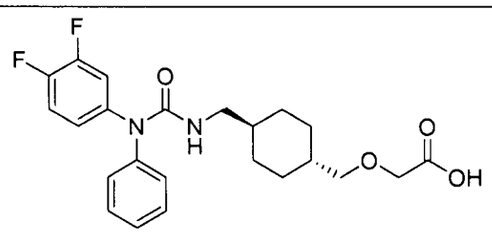
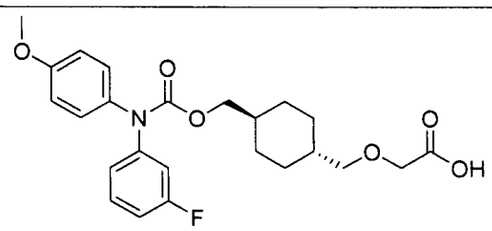
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
20		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil) ureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
21		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
22		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
23		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
24		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
25		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

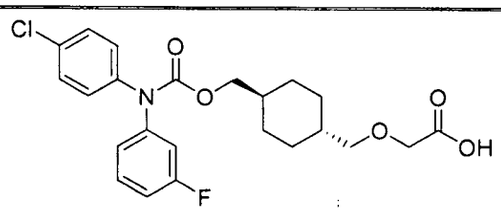
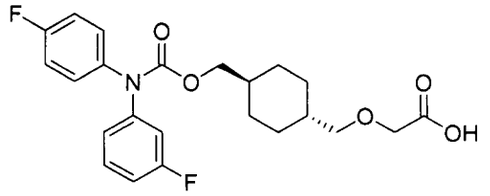
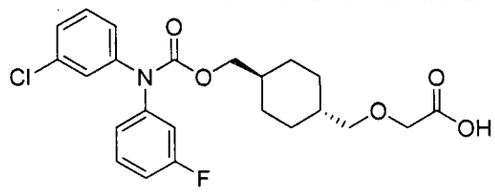
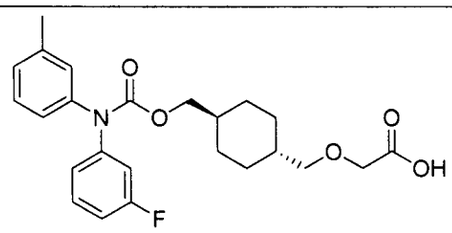
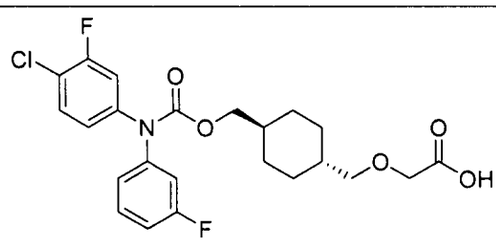
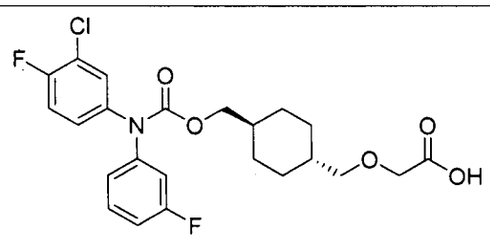
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
26		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
27		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
28		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
29		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
30		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
31		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

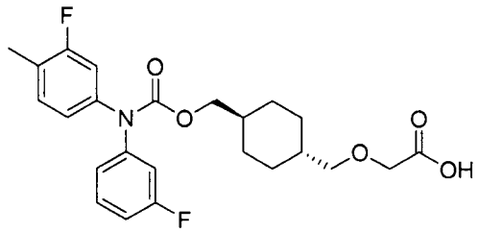
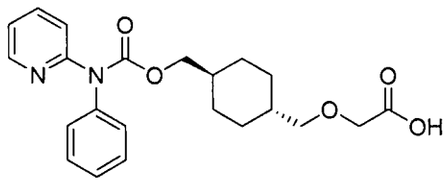
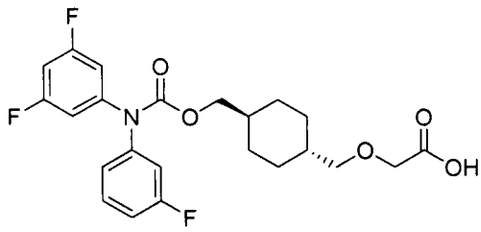
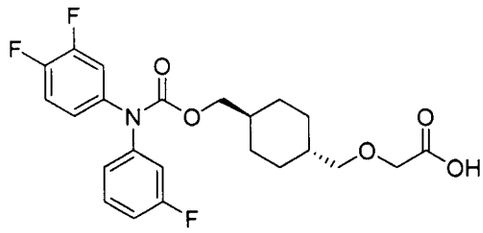
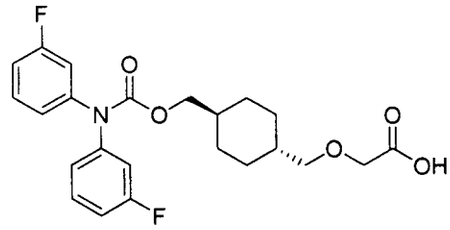
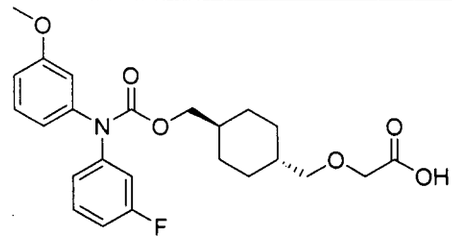
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
32		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-metoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
33		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
34		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
35		ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
36		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
37		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

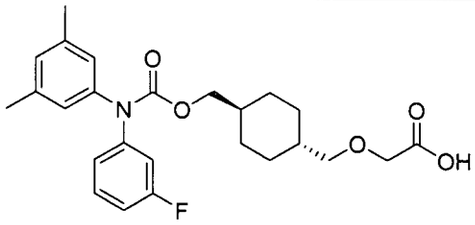
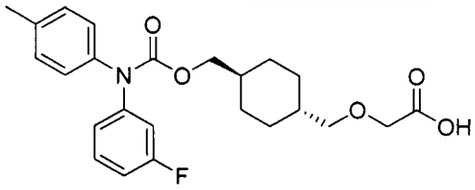
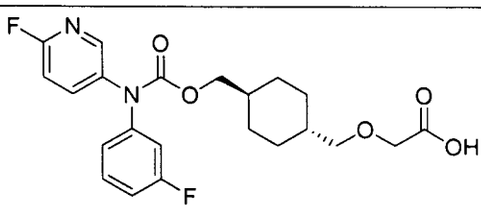
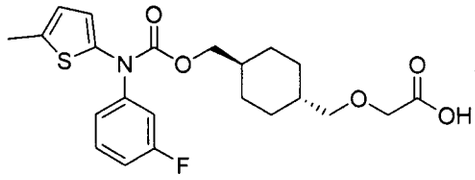
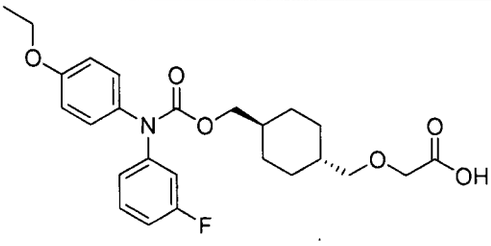
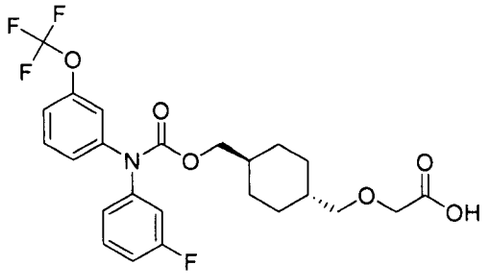
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
38		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
39		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
40		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
41		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
42		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
43		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético

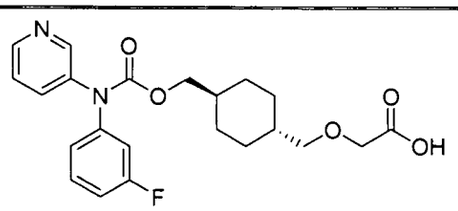
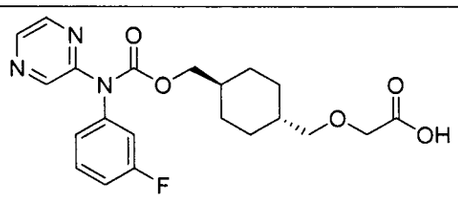
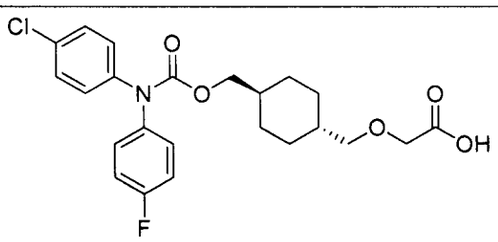
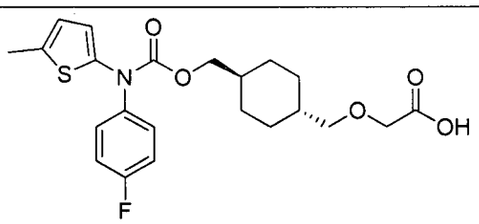
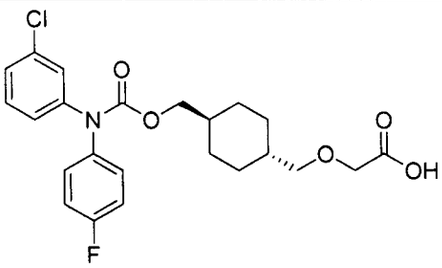
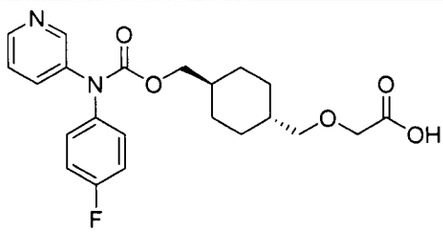
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
44		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
45		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
46		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
47		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
48		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
49		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

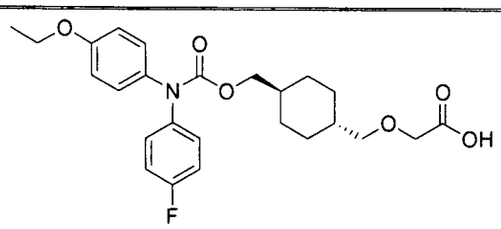
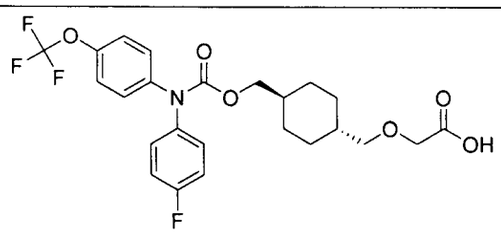
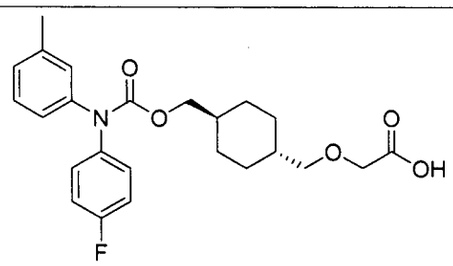
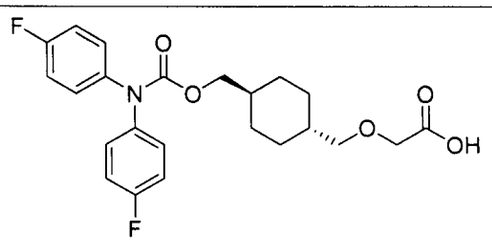
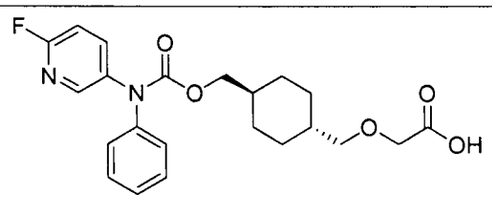
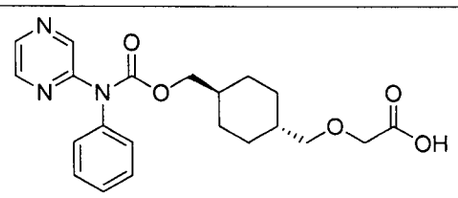
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
50		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
51		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
52		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
53		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
54		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
55		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético

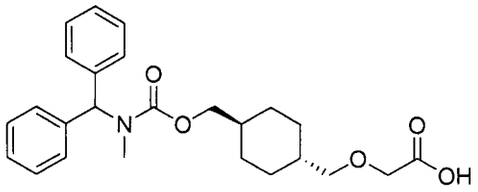
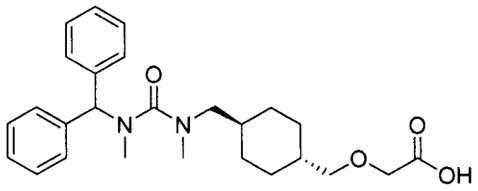
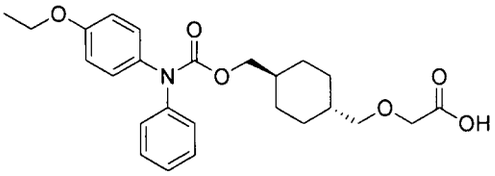
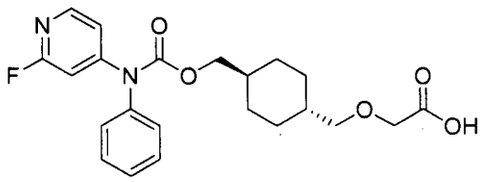
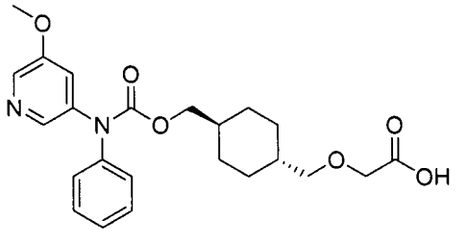
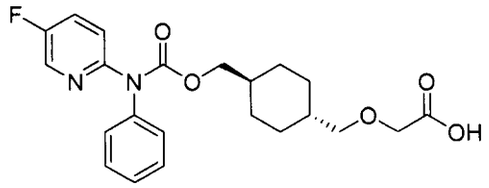
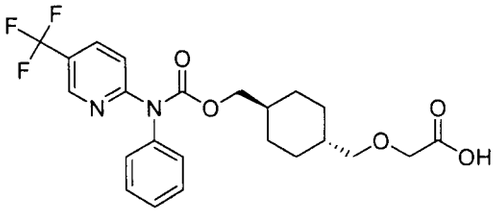
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
56		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
57		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
58		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
59		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
60		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
61		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético

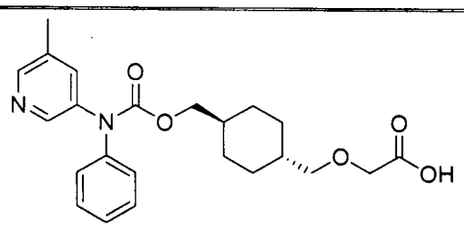
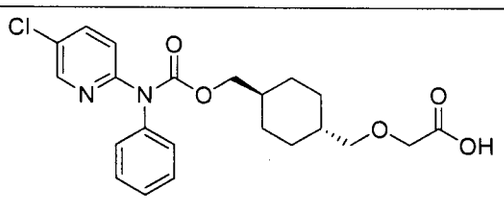
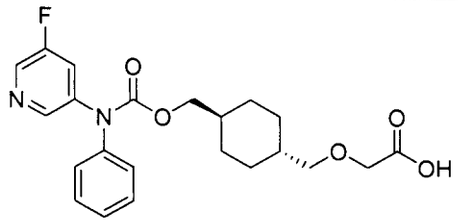
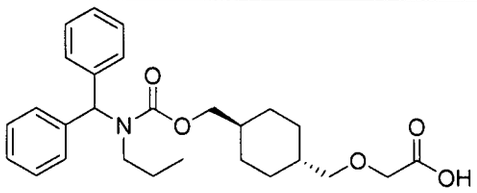
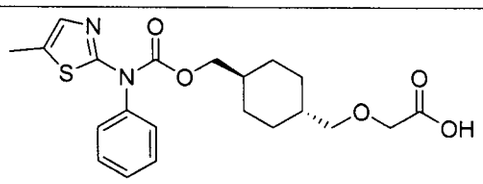
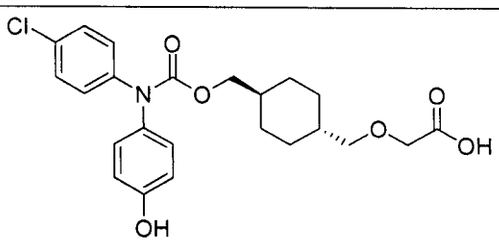
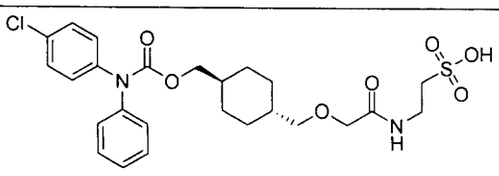
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
62		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
63		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
64		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
65		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
66		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
67		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético

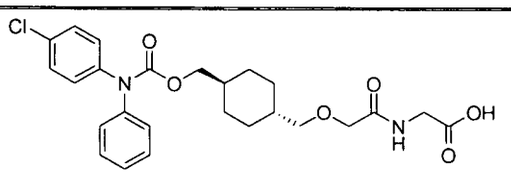
Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
68		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
69		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
70		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
71		2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)ácido acético
72		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
73		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
74		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
75		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
76		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
77		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
78		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
79		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
80		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
81		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
82		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
83		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil) metoxi) acético
84		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
85		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
86		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(metil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
87		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil) ciclohexil)metoxi) acético
88		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
89		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
90		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
91		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
92		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético

Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
93		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
94		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
95		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
96		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(propil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
97		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético
98		ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-hidroxifenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil)metoxi) acético
99		ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)acetamido) etanosulfónico

Comp. No.	Estructura química	Nombre químico
100		ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil) carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)acetamido) acético

Adicionalmente, los compuestos individuales y los géneros químicos de la presente invención, por ejemplo los compuestos establecidos en la TABLA A, inclusive los diastereoisómeros y enantiómeros de estos, abarcan todas las sales, solvatos y particularmente hidratos farmacéuticamente aceptables de estos. Además, los mesoisómeros de los compuestos individuales y los géneros químicos de la presente invención, por ejemplo los compuestos establecidos en la TABLA A, abarcan todas las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y particularmente hidratos de estos. Es posible preparar los compuestos de fórmula (**Ia**) de la presente invención de conformidad con los procedimientos bibliográficos publicados pertinentes utilizados por los expertos en la técnica. Los reactivos y los procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen más adelante en los ejemplos de trabajo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen todas las combinaciones de una o más sales seleccionadas del siguiente grupo y los solvatos farmacéuticamente aceptables e hidratos de estas:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

150

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereoisómero, cada enantiómero y sus mezclas de cada compuesto y las fórmulas genéricas divulgadas en la presente como si cada una de ellas hubieran sido divulgadas individualmente con la denominación estereoquímica específica para cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (como, mediante HPLC quiral, recristalización de las mezclas diastereoisoméricas y similares) o la síntesis selectiva (como mediante síntesis selectiva enantiomérica y similares) de los isómeros individuales se lleva a cabo aplicando varios métodos conocidos por los entendidos en la técnica.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE PROFILAXIS Y/O TRATAMIENTO

Además de los usos beneficiosos anteriores para los moduladores de la actividad del receptor de PGI2 divulgados en la presente, los compuestos divulgados aquí son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos adicionales y para mejorar los síntomas de estos. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

1. Hipertensión arterial pulmonar (PAH)

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, la remodelación de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis contribuyen con la resistencia vascular pulmonar aumentada en la PAH (Humbert *et al.*, *J.* Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S.)

Los compuestos de la presente invención divulgados aquí son útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) y sus síntomas. Se entenderá que la PAH comprende las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar 2003 de la Organización Mundial de la Salud (OMS): PAH idiopática (IPAH); PAH familiar (FPAH); PAH asociada con otras afecciones (APAH), como la PAH asociada con la enfermedad vascular del colágeno, PAH asociada con los cortocircuitos sistémicos a pulmonares congénitos, la PAH asociada con la hipertensión portal, la PAH asociada con la infección por VIH, la PAH asociada con fármacos o toxinas o la PAH asociada con otras y la PAH asociada con la afección venosa o capilar significativa.

La PAH idiopática se refiere a la PAH por causa indeterminada.

La PAH familiar se refiere a la PAH de transmisión hereditaria sospechada o documentada.

Se entenderá que la PAH asociada con la enfermedad vascular del colágeno abarca la PAH asociada con el escleroderma, la PAH asociada con el síndrome de CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactili y telangiectasia) , PAH asociada con el lupus sistémico eritematoso (SLE), PAH asociada con artritis reumatoide, PAH asociada con artritis de Takayasu, PAH asociada con polimiositis y PAH asociada con dermatomiositis.

Se entenderá que la PAH asociada con los cortocircuitos sistémicos a pulmonares abarca la PAH asociada con el comunicación interarticular (ASD), la PAH asociada con el comunicación interventricular (VSD) y la PAH asociada con ductus arteriosus patente.

Se entenderá que la PAH asociada con fármacos o toxinas comprende la PAH asociada con la ingesta de aminorex, la PAH asociada con la ingesta de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, la PAH asociada con la ingesta de fenfluramina o la PAH asociada con la ingesta de dexfenfluramina), la PAH asociada con la ingesta de ciertos aceites tóxicos (por ejemplo, la PAH asociada con la ingesta de aceite de colza), la PAH asociada con la ingesta de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo, la PAH asociada con la ingesta de té de arbusto) y la PAH asociada con la ingesta de monocrotalina.

Se entenderá que la PAH asociada con Otras comprende la PAH asociada con un trastorno de tiroides, la PAH asociada con la enfermedad de almacenamiento de glucógeno, la PAH asociada con la enfermedad de Gaucher, la PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la PAH asociada con una hemoglobinopatía, la PAH asociada con un trastorno mieloproliferativo y la PAH asociada con esplenectomía.

Se entenderá que la PAH asociada con el compromiso venoso o capilar significativo comprende la PAH asociada con la enfermedad pulmonar venooclusiva (PVOD) y la PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

(Véase, por ejemplo, Simonneau *et al.*, *J.* Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon *et al.*, Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Taichman *et al.*, Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22.)

Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con el escleroderma y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de receptor de PGI2 en PAH en Badesch *et al.* (Badesch *et al.*, Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con las enfermedades vasculares del colágeno y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el lupus sistémico eritematoso (SLE), el síndrome de Sjögren y el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en PAH en Humbert *et al.* (Eur. Respir. *J.*, 1999, 13:1351-1356). Se proporciona prueba de la asociación de la PAH con el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en PAH en Miwa *et al.* (Int. Heart *J.*, 2007, 48:417-422). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con el SLE y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en PAH en Robbins *et al.* (Chest, 2000, 117:14-18). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con la infección por VIH y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en PAH en Aguilar *et al.* (Am. *J.* Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con los defectos cardíacos congénitos (inclusive ASD, VSD y ductus arteriosus patente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en PAH en Rosenzweig *et al.* (Circulation, 1999, 99:1858-1865).

Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con la fenfluramina y con la dexfenfluramina y los anorexígenos, en Archer *et al.* (Am. *J.* Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con la telangiectasia hemorrágica hereditaria en McGoon *et al.* (Chest, 2004, 126:14-34). Se proporciona prueba sobre la asociación de PAH con esplenectomía en Hoeper *et al.* (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Se proporciona prueba sobre la asociación de la PAH con la hipertensión del portal y el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en la PAH en Hoeper *et al.* (Eur. Respir. *J.*, 2005, 25:502-508).

Los síntomas de la PAH incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431). Los compuestos de la presente invención divulgados aquí son útiles en el tratamiento de los síntomas de la HAP.

2. Terapias antiplaquetarias (afecciones relacionadas con la agregación plaquetaria)

Se prescriben agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) para diversas afecciones. Por ejemplo, se utilizan en la enfermedad arterial coronaria para ayudar a prevenir el infarto al miocardio o los accidentes cerebrovasculares en los pacientes con riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos obstructivos (por ejemplo, trombosis coronaria).

En un infarto al miocardio ("IM" o "ataque cardíaco"), el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se los toma mientras se produce un ataque o inmediatamente después (preferentemente, dentro de 30 min), los antiplaquetarios pueden reducir el daño al corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("AIT" o "mini ataque cerebral") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a un flujo sanguíneo disminuido a través de las arterias, usualmente debido a un coágulo sanguíneo obstructivo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir los AIT.

La angina es un dolor, una presión o un malestar en el pecho temporal y frecuentemente recurrente causado por un flujo sanguíneo rico en oxígeno inadecuado (isquemia) en algunas partes del corazón. En los pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo del infarto al miocardio.

El accidente cerebrovascular es un evento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, usualmente debido a un bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral mediante un coágulo sanguíneo. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que la toma regular de antiplaquetarios evita la formación de coágulos sanguíneos que causan un primer o segundo accidente cerebrovascular.

La angioplastia es una técnica basada en catéter utilizada para abrir las arterias obstruidas por un coágulo sanguíneo. Se coloque o no un stent inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos adicionales después de este(os) procedimiento(s).

La cirugía coronaria de bypass es un procedimiento quirúrgico en el que se extrae una arteria o una vena de alguna otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, redirigiendo la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recientemente anexado. Después de este procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

La fibrilación atrial es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular sostenido (arritmia). La fibrilación atrial afecta a alrededor de dos millones de estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) disparan rápidamente las señales eléctricas lo que las hace temblar en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un ritmo cardíaco anormalmente rápido y muy irregular. Cuando se los suministra después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de los coágulos sanguíneos que se forman en el corazón y que viajan al cerebro (embolia).

Existen pruebas de que un agonista del receptor de PGI2 inhibe la agregación plaquetaria y es por tanto un potencial tratamiento como terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada *et al.*, Lancet, 1977, 1:18-20). Se ha mostrado que la deficiencia genética del receptor de PGI2 en los ratones conduce a una propensión aumentada a la trombosis (Murata *et al.*, Nature, 1997, 388:678-682).

Pueden utilizarse agonistas del receptor de PGI2 para tratar, por ejemplo, la claudicación o la enfermedad arterial periférica así como también las complicaciones cardiovasculares, la trombosis arterial, la aterosclerosis, la vasoconstricción causada por la serotonina, la lesión por isquemia-reperfusión y la restenosis de las arterias después de la angioplastia o la colocación de un *stent.* (Véase, por ejemplo, Fetalvero *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:109-118; Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Davi *et al.*, N. Engl. *J.* Med., 2007, 357:2482-2494; Fetalvero *et al.*, Am. *J.* Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2006, 290:H1337-H1346; Murata *et al.*, Nature, 1997, 388:678-682; Wang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512; Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215; McCormick *et al.*, Biochem. Soc. Trans., 2007, 35:910-911; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Publicación electrónica previa a la impresión).

También, pueden utilizarse agonistas del receptor de PGI2 solos o combinados con la terapia trombolítica, por ejemplo, el activador tisular de plasminógeno (t-PA) para proporcionar cardioprotección después de un IM o una disfunción miocárdica o para la protección de una lesión isquémica durante una intervención coronaria percutánea y similares, inclusive las complicaciones resultantes. Pueden utilizarse también los agonistas del receptor de PGI2 en las terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, la heparina. (Véase, por ejemplo, Chan., *J.* Nutr., 1998, 128:1593-1596; Mardla *et al.*, Platelets, 2004, 15:319-324;

154

Bernabei *et al.*, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza *et al.*, *J.* Nephrol., 2006, 19:648-655).

Los agonistas de los receptores de PGI2 divulgados aquí proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación de los pacientes necesitados de terapia antiplaquetaria antagonizando los productos vasoconstrictores de las plaquetas agregantes, por ejemplo y sin limitación, en función de las indicaciones descritas anteriormente. De forma acorde, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la enfermedad arterial coronaria, el infarto al miocardio, el ataque isquémico transitorio, la angina, el accidente cerebrovascular, la fibrilación atrial o un síntoma de cualquiera de los anteriores en una paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos en una angioplastia o una cirugía de bypass coronario en un paciente, o un paciente que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado en el momento que se produce dicho riesgo.

3. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad compleja caracterizada por la inflamación, la acumulación de lípidos, la muerte celular y la fibrosis. Es la principal causa de mortalidad en muchos países, inclusive Estados Unidos. Se entenderá que la aterosclerosis, según se utiliza el término aquí, comprende los trastornos de las arterias de gran y mediano tamaño que se traduce en la acumulación progresiva dentro de la íntima de los lípidos y las células del músculo liso.

Se ha mostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede proporcionar protección contra la aterosclerosis, como contra la aterotrombosis (Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan *et al.*, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Publicación electrónica previa a la impresión).

Se ha descubierto que la señalización defectuosa del receptor de PGI2 parece acelerar la aterotrombosis en humanos, es decir que un agonista del receptor de PGI2 puede proporcionar protección contra la aterotrombosis en humanos (Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 publicación electrónica previa a la impresión).

Los compuestos de la presente invención divulgados aquí son útiles para el tratamiento de la aterosclerosis y sus síntomas. De forma acorde, en algunas realizaciones, la presente invención

proporciona métodos para tratar la aterosclerosis en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En otras realizaciones, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí.

4. Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias mediado por linfocitos caracterizado por la eosinofilia de las vías respiratorias, la producción de moco aumentada por células calciformes y la remodelación estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia del asma ha aumentado dramáticamente a nivel mundial en las últimas décadas. Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor de PGI2 en los ratones aumenta la inflamación de las vías respiratorias alérgicas (Takahashi *et al.*, Br *J* Pharmacol, 2002, 137:315-322). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede suprimir no solamente el desarrollo del asma cuando se lo suministra durante la fase de sensibilización, sino también las características cardinales del asma experimental cuando se lo suministra durante la fase de provocación (Idzko *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao *et al.*, Am. *J.* Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), al menos parcialmente interfiriendo marcadamente con la función de las células dendríticas que presentan antígenos dentro de las vías respiratorias (Idzko *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878). Estas células son cruciales tanto en las fases de inicio como de mantenimiento del asma alérgico, como en el agotamiento de las células dendríticas de las vías respiratorias durante la provocación secundaria en ratones sensibilizados con todas los aspectos característicos del asma suprimidos, efecto que podría restaurarse completamente mediante la transferencia adoptiva de las células dendríticas de tipo silvestre (van Rijt *et al.*, *J.* Exp. Med., 2005, 201:981-991). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la secreción de las citoquinas proinflamatorias mediante macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri *et al.*, *J.* Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Los compuestos de la presente invención divulgados aquí son útiles para el tratamiento de asma, y el tratamiento de sus síntomas. De forma acorde, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el asma en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En otras realizaciones, se proporcionan métodos para tratar un síntoma del asma en un paciente que necesita tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí.

5. Patologías relacionadas con la diabetes

Aunque la hiperglicemia es la causa principal de la patogénesis de las complicaciones diabéticas, como la neuropatía periférica diabética (DPN), la nefropatía diabética (DN) y la

158

retinopatía diabética (DR), se ha observado que la vasoconstricción aumentada y la agregación plaquetaria en pacientes diabéticos desempeñan un papel en el progreso de la enfermedad (Cameron *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Los agonistas del receptor de PGI2 promueven la vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria. El mejoramiento del flujo sanguíneo microvascular puede beneficiar las complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede prevenir y revertir las anomalías motoras y la conducción nerviosa periférica sensorial en las ratas diabéticas con estreptozotocina (Cotter *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). Se proporciona prueba adicional acerca del efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética en Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366), Ueno *et al.* (*J*pn. *J.* Pharmacol., 1996, 70:177-182), Ueno *et al.* (Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110), Hotta *et al.* (Prostaglandins, 1995, 49:339-349), Shindo *et al.* (Prostaglandins, 1991, 41:85-96), Okuda *et al.* (Prostaglandins, 1996, 52:375-384), y Koike *et al.* (FASEB *J.*, 2003, 17:779-781). Se proporciona prueba del efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la nefropatía diabética en Owada *et al.* (Nephron, 2002, 92:788-796) y Yamashita *et al.* (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). Se proporciona prueba sobre el efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la retinopatía diabética en Yamagishi *et al.* (Mol. Med., 2002, 8:546-550), Burnette *et al.* (Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365), y Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede reducir los niveles aumentados del factor-α de necrosis tumoral (FNT-α) en pacientes diabéticos, lo que implica que un agonista del receptor de PGI2 puede contribuir a la prevención del progreso de las complicaciones diabéticas (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

6. Glaucoma

Se proporciona prueba de que la administración tópica de un agonista del receptor de PGI2 puede producir una disminución en la presión intraocular (PIO) en ratones y perros y ejercer así un efecto beneficioso en el tratamiento del glaucoma en Hoyng *et al.* (Hoyng *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476).

7. Hipertensión

Se ha demostrado que los agonistas del receptor de PGI2 actúan para regular el tono vascular, la vasodilatación y mejoran la hipertensión pulmonar (véase, *por ejemplo*, Strauss *et al.*, Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81). Se proporciona prueba del efecto beneficioso de un agonista del receptor de PGI2 en el tratamiento de la hipertensión en Yamada *et al.* (Peptides, 2008, 29:412-418). Se proporciona prueba de que un agonista del receptor de PGI2 puede proteger contra la isquemia cerebral en

157

Dogan *et al.* (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) y Fang *et al.* (*J.* Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

8. Terapias antiinflamatorias

Se prescriben agentes antiinflamatorios para distintas afecciones. Por ejemplo, se utilizan en una enfermedad inflamatoria para interferir y reducir los efectos perjudiciales subyacentes. Hay prueba que señala que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la inflamación y utilizarse, por tanto, como un tratamiento potencial como terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (interleuquina-12 (IL-12), el factor-α de necrosis tumoral (FNT-α), IL-1α, IL-6, la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (PIM-1α), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1)) y la función estimulante T celular de las células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao *et al.*, Am. *J.* Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320; Idzko *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2007, 117:464-472). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la producción de las citoquinas proinflamatorias (FNT-α, IL-1β, IL-6, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)) a través de macrófagos (Raychaudhuri *et al.*, *J.* Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick *et al.*, Eur. *J.* Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo *et al.*, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) con células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 178:702-710). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) a través de macrófagos (Shinomiya *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la quimiotaxis de leucocitos inducida por quimiocinas (CCL17) (células $CD4^+$ Th2 T) (Jaffar *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 179:6193-6203). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede otorgar protección contra la aterosclerosis, como contra la aterotrombosis (Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan *et al.*, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart *et al.*, Circ. Res., 2008, Mar 6 Publicación electrónica previa a la impresión). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede atenuar el asma (Idzko *et al.*, *J.* Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Jaffar *et al.*, *J.* Immunol., 2007, 179:6193-6203; Nagao *et al.*, Am. *J.* Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede disminuir la producción de FNT-α en pacientes con diabetes de tipo 2 (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya *et al.*, Metabolism, 2003, 52:192-198). Se

ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la lesión por isquemia-reperfusión (Xiao *et al.*, Circulation, 2001, 104:2210-2215). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede inhibir la restenosis (Cheng *et al.*, Science, 2002, 296:539-541). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede atenuar la lesión vascular pulmonar y el choque en modelo de ratas de choque séptico (Harada *et al.*, Shock, 2008, Feb 21 Publicación electrónica previa a la impresión). Se ha demostrado que un agonista del receptor de PGI2 puede reducir los niveles de suero de FNT-α *in vivo* en pacientes con artritis reumatoide, y esto se asocia con una mejora en el curso clínico de la enfermedad (Gao *et al.*, Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme *et al.*, Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

Los compuestos de la presente invención divulgados aquí proporcionan una reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos de la presente invención divulgados aquí proporcionan una reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria. De forma acorde, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la inflamación en un paciente necesitado que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción IL-12, FNT-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, PIM-1α o PQM-1 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción de FNT-α en un paciente necesitado que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para incrementar la producción de IL-10 en un paciente necesitado que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o uno de sus síntomas en un paciente que necesita tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o uno de sus síntomas en un paciente que necesita tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2 divulgado aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o uno de sus síntomas en un paciente que necesita tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor de PGI2

divulgado aquí, donde la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo compuesto por psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión , restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (inclusive diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y asma.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprende uno o más de los compuestos según se los describe aquí y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones se relacionan con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las realizaciones de los compuestos divulgados aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones pueden prepararse a través de cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniformemente el(los) compuesto(s) activo(s) con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y entonces, si es necesario, se forma la mezcla resultante de la forma deseada.

Los excipientes convencionales, como los agentes aglutinantes, los rellenos, los agentes humectantes aceptables, los lubricantes de compresión y los desintegrantes pueden utilizarse en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden presentarse en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de utilizarse. Pueden añadirse aditivos adicionales, como los agentes de suspensión o emulsivos, vehículos no acuosos (inclusive, aceites comestibles), conservantes y saborizantes a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenterales pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y filtrándolo, esterilizando la solución antes de rellenar y sellar un vial o una ampolla adecuados. Estos son sólo algunos ejemplos de los muchos métodos adecuados conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Puede formularse un compuesto de la presente invención en composiciones farmacéuticas a través del uso de técnicas conocidas por los entendidos en la técnica. Se conocen en la técnica vehículos farmacéuticamente aceptables, fuera de los que aquí se

160

mencionan; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20.ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*)

Aunque es posible administrar un compuesto de la invención para uso profiláctico o tratamiento, de manera alternativa, como un químico bruto o puro, es preferible, sin embargo, presentar el compuesto o el ingrediente activo como una formulación o una composición farmacéutica que comprenda además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato o un derivado de este junto con uno o más de sus vehículos farmacéuticamente aceptables y/o ingredientes profilácticos. El(los) vehículo(s) pueden ser "aceptables" porque son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no demasiado perjudiciales para quien lo(s) recibe. Se conocen en la técnica los procedimientos típicos para fabricar e identificar los hidratos y los solvatos adecuados, además de los que se mencionan aquí; véanse por ejemplo, las páginas 202 a 209 de K.*J.* Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorfous Solids," en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las que son adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópico (inclusive bucal y sublingual), vaginal o parenteral (inclusive intramuscular, subcutánea e intravenosa) o adecuadas para administración por inhalación, insuflación o parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a un ritmo controlado presentando el fármaco para absorción de manera eficiente con un mínimo de degradación para el fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de respaldo impermeable, un adhesivo único sensible a la presión y una capa protectora desmontable con un papel antiadherente. Un entendido en la técnica entenderá y apreciará las técnicas adecuadas para la fabricación de un parche transdérmico eficaz deseado basado en las necesidades del entendido.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, un vehículo o un diluyente convencional pueden presentarse en forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de estas y en dichas presentaciones pueden emplearse como sólidos, comprimidos o cápsulas rellenas o líquidos, como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires, geles o cápsulas rellenas con estas, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (inclusive subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos o principios adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo proporcional con el rango de dosificación diario esperado que se empleará.

161

Para administración oral, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en una forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Los ejemplos de dichas dosificaciones unitarias incluyen cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales, como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes como talco o estearato de magnesio. También se puede administrar el ingrediente activo mediante inyección como una composición donde, por ejemplo, puede utilizarse una solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

Se pueden utilizar los compuestos de la presente invención o un solvato, un hidrato o un derivado fisiológicamente funcional de estos como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor de PGI2. Se define "ingrediente activo" en el contexto de una "composición farmacéutica" y pretende significar una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, en contraposición con un "ingrediente activo" que generalmente no proporciona un beneficio farmacéutico.

Al utilizar los compuestos de la presente invención, la dosis puede variar ampliamente, lo que es habitual y sabido por el médico, y se adapta a las condiciones individuales en cada caso en particular. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que deba tratarse, el estado del paciente, el compuesto empleado, si se trata una patología crónica o aguda, si se realiza profilaxis o si se administran otros activos además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, sin limitación, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 5000 mg, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 2500 mg, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 1000 mg, 0,001 mg a alrededor de 500 mg, de 0,001 mg a alrededor de 250 mg, alrededor de 0,001 mg a 100 mg, alrededor de 0,001 mg a alrededor de 50 mg y alrededor de 0,001 mg a alrededor de 25 mg. Se pueden administrar dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se espera que se necesiten cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 ó 4 dosis. En función del individuo, y según lo establecido por el doctor o el prestador de cuidados del paciente, puede ser necesario variar hacia arriba o hacia abajo las dosis descritas aquí.

La cantidad de ingrediente activo, o una sal activa o derivado de esta, requerido para uso en el tratamiento dependerá no solamente de la sal particular seleccionada, sino también de la vía de administración, la naturaleza de la afección objeto de tratamiento y la edad y el estado del paciente, y quedará a criterio del médico o el especialista interviniente. En general, el entendido en la técnica sabe cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro, como uno humano. En algunas circunstancias, estas

extrapolaciones pueden basarse meramente en el peso del modelo animal en comparación con otro, como un mamífero, preferentemente un humano; sin embargo, más frecuentemente, estas extrapolaciones no se basan simplemente en pesos sino que incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles toxicológicos del compuesto particular empleado, el sistema de suministro de fármaco utilizado, si se trata una patología aguda o crónica o si se emplea profilaxis o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. Se selecciona el régimen de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o las composiciones de esta invención según varios factores, como se establece anteriormente. Así, el régimen de dosificación real empleado podrá diferir significativamente del régimen de dosificación preferido y el entendido en la técnica reconocerá cuándo puede probarse una dosis y un régimen de dosificación fuera de los rangos típicos y utilizarlo en los métodos de esta invención.

La dosis adecuada puede presentarse convenientemente en una dosis única o en dosis individuales administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis diarias. Se puede dividir la subdosis en sí misma, por ejemplo, en una cantidad de administraciones discretas espaciadas flexiblemente. Se puede dividir la dosis diaria, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se considere apropiado, en varias administraciones, por ejemplo 2, 3 ó 4 administraciones parciales. Si corresponde, en función del comportamiento individual, puede ser necesario alterar en más o en menos la dosis diaria indicada.

Es posible administrar los compuestos de la presente invención en distintas formas de dosificación orales y parenterales. Resultará obvio para los entendidos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un hidrato de un compuesto de la invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, la selección de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que actúan también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegradores de comprimidos o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, se mezcla el componente activo con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos pueden contener distintas cantidades porcentuales de compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o un comprimido contiene entre 0,5 y alrededor de 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, el entendido sabrá cuándo se necesitan cantidades fuera de este rango. Los vehículos adecuados para polvos y comprimidos son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, la manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículo, está rodeado por un vehículo, que se asocia entonces con este. De forma similar, se incluyen sellos y pastillas. Pueden utilizarse comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde primero una cera de bajo de fusión como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente allí, como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen los vehículos que se conocen como apropiados en la técnica además del ingrediente activo.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, pueden formularse preparaciones para inyección parenteral de líquido como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las soluciones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de conformidad con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan convencionalmente los aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para estos fines, se puede emplear cualquier aceite no volátil de poco cuerpo, inclusive los mono o diglicéridos sintéticos. Además, es posible utilizar ácidos grasos como el ácido oleico para la preparación de inyectables.

Se pueden formular, entonces, los compuestos de conformidad con la presente invención para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de pequeños volúmenes o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución, para formación con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso.

Se pueden preparar formulaciones acuosas para uso oral disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes, según se desee.

Las suspensiones adecuadas para uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende convertir, apenas antes de utilizarse, en preparaciones líquidas para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para administración tópica en la epidermis, se pueden formular los compuestos de conformidad con la invención como ungüentos, cremas o lociones, o como parches transdérmicos.

Se pueden formular los ungüentos y las cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Se pueden formular las lociones con una base acuosa u oleosa y en general contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Se aplican soluciones o suspensiones directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o un aerosol. Las formulaciones pueden

presentarse en dosis única o dosis múltiples. En el último caso, el paciente puede utilizar un gotero o una pipeta para administrar un volumen predeterminado adecuado de la solución o la suspensión. En el caso del aerosol, esto se realiza, por ejemplo, con una bomba atomizadora de dosis medidas.

La administración al tracto respiratorio puede realizarse con una formulación en aerosol en la que se proporciona el ingrediente activo en un paquete presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o mediante inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un aerosol, un nebulizador, una bomba nebulizadora, un aparato de inhalación, un inhalador de dosis o un inhalador de polvo seco. Se pueden preparar las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención, como un aerosol, a través de procesos conocidos por el entendido en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, las soluciones o las dispersiones de los compuestos de la presente invención pueden prepararse en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas utilizando los aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, mejoradores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si corresponde, propelentes habituales, como por ejemplo dióxido de carbono, CFC, como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano y similares. El aerosol también puede ser convenientemente un surfactante como la lecitina. Es posible controlar la dosis de fármaco a través de la colocación de una válvula de dosificación.

En las formulaciones para administración en el tracto respiratorio, inclusive las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula menor, por ejemplo en el orden de 10 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. Cuando así se lo desea, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente, se pueden proporcionar los ingredientes activos en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, como lactosa, almidón, derivados de almidón como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una forma de dosificación unitaria en cápsulas o cartuchos de gelatina, por ejemplo, o blísters, y es posible administrar el polvo por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en formas de dosificación unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación en un paquete que contenga cantidades discretas de preparación, como

166

comprimidos, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un sello o una pastilla, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estas en forma empaquetada.

Los comprimidos o las cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables, inclusive sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos los ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluensulfónico y similares. Ciertos compuestos de la presente invención que contienen un grupo funcional del ácido carboxílico pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que contienen cationes metálicos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y cationes derivados de bases orgánicos. Los metales representativos incluyen, pero sin limitación, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. En algunas realizaciones, el metal farmacéuticamente aceptable es sodio. Las bases orgánicas representativas incluyen, pero sin limitación, benzatina (N^1,N^2-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaína (4-(cloroamino)benzoato de 2-(dietilamino)etilo), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentaol), procaína (4-aminobenzoato de 2-(dietilamino)etilo) y similares. Se enumeran ciertas sales farmacéuticamente aceptables en Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las realizaciones de la presente invención incluyen todas las combinaciones de uno o más compuestos seleccionados del siguiente y sus solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

Se pueden obtener las sales de adición de ácido como productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, puede disolverse la base libre en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y se aísla la sal evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con un peso molecular estándar bajo utilizando métodos conocidos por los entendidos.

Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a los compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y, cuando son administrados al individuo, estos grupos se someten a biotransformación para dar el compuesto original. Los profármacos pueden visualizarse así como compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos utilizados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, se utiliza el enfoque de "profármaco" para facilitar la absorción oral. Se proporciona un debato exhaustivo en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en su integridad.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para la "terapia combinada" que comprende mezclar al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las realizaciones de los compuestos divulgados aquí, junto con al menos un agente farmacéutico conocido, según se los describe aquí, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Nótese que cuando se utilizan moduladores del receptor de PGI2 como ingredientes activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados sólo para uso en humanos, pero no deben utilizarse en otros mamíferos no humanos. De hecho, los avances recientes en el área de la salud animal establecen que es necesario prestar atención al uso de agentes activos, como los moduladores del receptor de PGI2, para el tratamiento de una enfermedad asociada con PGI2 o un trastorno en animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, *etc.*) y en otros animales (por ejemplo, vacas, pollos, peces, *etc.*). Los entendidos en la técnica entenderán fácilmente la utilidad de dichos compuestos en dichos entornos.

HIDRATOS Y SOLVATOS

Se entiende que cuando se utiliza la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" con relación a una fórmula particular aquí, esta abarca los solvatos y/o los hidratos

168

de los compuestos de la fórmula particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula particular así como también los solvatos y/o los hidratos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula particular. El entendido en la técnica entenderá que los hidratos son un subgénero de solvatos.

Se pueden administrar los compuestos de la presente invención en una amplia variedad de formas orales y parenterales de dosificación. Resultará evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato de este. Además, varios hidratos y solvatos de los compuestos de la invención y sus sales serán útiles como intermediarios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para fabricar e identificar los hidratos y los solvatos adecuados, fuera de los mencionados aquí, son conocidos por los entendidos en la técnica; véanse por ejemplo, las páginas 202 a 209 de K.*J.* Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorfous Solids," en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. De forma acorde, un aspecto de la presente invención pertenece a los hidratos y los solvatos de los compuestos de la presente invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, según se los describe aquí, que pueden aislarse y caracterizarse a través de métodos conocidos en la técnica, como, el análisis termogravimétrico (TGA), TGA-espectroscopia de masas, TGA-espectroscopia infrarroja, la difracción de rayos X en polvo (PXRD), la titulación Karl Fisher, la difracción de rayos X de alta resolución y similares. Hay distintas entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar los solvatos y los hidratos en una base rutinaria. Las compañías ejemplares que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

Las realizaciones de la presente invención incluyen toda combinación de uno o más solvatos o hidratos seleccionados del siguiente grupo:

hidrato de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio;

hidrato de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio;

isopropanol solvato de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)magnesio;

isopropanol solvato de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)potasio; y

isopropanol solvato de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)calcio.

Se describen ciertos solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención en los ejemplos 1.107 a 1.111.

FORMAS CRISTALINAS

Un aspecto adicional de la presente invención pertenece a una forma cristalina (forma 1) de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio (la sal de sodio del compuesto **22**). Puede identificarse la forma 1 de la sal de sodio de un compuesto **22** a través de su firma única en estado sólido con respecto, por ejemplo, a la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de rayos X en polvo (PXRD) y otros métodos en estado sólido. Se puede caracterizar más en profundidad el contenido de agua o de disolvente de la forma cristalina a través de los siguientes métodos: análisis termogravimétrico (TGA), DSC y similares. Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la pureza de la muestra, la velocidad del cambio de temperatura, así como también la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular empleado. Así, los valores informados aquí relacionados con los termogramas de la DSC podrán variar en más o menos de alrededor de 6 °C. Los valores informados aquí relativos a los termogramas de la DSC también podrán variar en más o menos alrededor de 20 joules por gramo. Para el PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar en función de la técnica de preparación de las muestras, el procedimiento para el montaje de las muestras y el instrumento particular empleado. Además, la variación instrumental y otros factores pueden afectar frecuentemente los valores 2θ. Por lo tanto, pueden variar las asignaciones de picos de los patrones de difracción en más o menos alrededor de 0,2 °2θ. Para TGA, las características informadas aquí pueden variar en más o menos alrededor de 5 °C. Las características de TGA informadas aquí pueden variar en más o menos alrededor de un cambio del 2% en peso debido, por ejemplo, a una variación en la muestra. Puede establecerse una mayor caracterización con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina, por ejemplo, mediante sorción de vapor dinámico (DVS). Las características de la DVS informadas aquí pueden variar en una humedad relativa de más o menos alrededor del 5%. Las características de DVS planteadas aquí también pueden experimentar una variación en peso de más o menos alrededor del 5%. En la Tabla 1 a continuación, se resumen las propiedades físicas de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

Tabla 1

	Sal de sodio del compuesto 22 (Forma 1)
TGA	Figura 11: pérdida de peso < 0,1% debajo de alrededor de 200 °C

170

DSC	Figura 11: temperatura de inicio extrapolada: 243 °C; temperatura de pico endotérmico: 245 °C (máximo); flujo de calor asociado 105 *J*/g
PXRD	Figura 9: Picos de intensidad relativa ≥ 10% a 6,1, 7,5, 9,6, 12,3, 14,5, 19,4, 20,0, 22,1, 23,1 y 23,9 °2θ
DVS	Figura 10: absorción de humedad relativa de < 0,25% a 90%

La leve pérdida de peso observada en los datos de TGA sugiere que la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** es una forma cristalina anhidra, no solvatada. El termograma de la DSC además muestra una endotermia de fusión con un inicio a alrededor de 243 °C.

Los datos de la DVS para la forma cristalina de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** divulgan una baja higroscopicidad, con una absorción inferior a una humedad relativa del 0,25% al 90%.

En la Tabla 2 a continuación, se muestran ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

Tabla 2

Sal de sodio del compuesto 22 (Forma 1) Picos de PXRD con una intensidad relativa del 10% o superior (°2θ)	
Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
6,1	65
7,5	32
9,6	11
12,3	14
14,5	15
19,4	27
20,0	100
22,1	29
23,1	16
23,9	31

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina (Forma 1) del acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos

de 2θ, en alrededor de 20,0. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor 6,1 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor 20,0 ° y alrededor de 6,1 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 20,0 ° y alrededor de 7,5 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 20,0 °, alrededor de 6,1 °, y alrededor de 7,5 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor 20,0 °, alrededor de 6,1 °, alrededor de 7,5 °, alrededor de 23,9 °, alrededor de 22,1 °, alrededor de 19,4 °, alrededor de 23,1 ° y alrededor de 14,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 20,0 °, alrededor de 6,1 °, alrededor de 7,5 °, alrededor de 23,9 °, alrededor de 22,1 °, alrededor de 19,4 °, alrededor de 23,1 °, alrededor de 14,5 °, alrededor de 12,3 ° y alrededor de 9,6 °. En otras realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 9, donde por "sustancialmente" se entiende que los picos informados pueden variar en alrededor de ± 0,2 °2θ.

En algunas realizaciones, la forma cristalina (Forma 1) de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada entre alrededor de 235 °C y alrededor de 250 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada a alrededor 243 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura pico entre alrededor de 237 °C y alrededor de 252 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura pico a alrededor de 245 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de alrededor 105 joules por gramo. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente según se muestra en la Figura 11, donde por "sustancialmente" se entiende que las características informadas de la DSC pueden variar en alrededor de ± 4 °C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina (Forma 1) del acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio tiene un perfil de sorción de vapor dinámico sustancialmente según se muestra la Figura 10, donde por "sustancialmente" se

172

entiende que las características de la DVS pueden variar en una humedad relativa de alrededor de ± 5%.

En algunas realizaciones, la forma cristalina (Forma 1) del acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente según se muestra en la Figura 11, donde por "sustancialmente" se entiende que las características de la TGA informadas pueden variar en alrededor de ± 5 °C.

Es posible preparar la forma cristalina (Forma 1) del acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio y la sal de sodio del compuesto **22** descrito aquí mediante cualquiera de los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones, se puede preparar la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** según se describe en el Ejemplo 1.106. En algunas realizaciones, se puede preparar la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** mediante calentamiento de la sal de sodio cristalina del compuesto **22**, que contiene una o más formas cristalinas además de la forma 1. En algunas realizaciones, puede prepararse la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** mediante la recristalización de la sal de sodio cristalina del compuesto **22**, que contiene una o más formas cristalinas distintas de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto **22**). la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención puede identificarse a través de su firma única en estado sólido con respecto a, por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de rayos X en polvo (PXRD) y otros métodos de estado sólido. Puede establecerse una mayor caracterización con respecto al contenido de agua o disolvente de la forma cristalina a través de los siguientes métodos como el análisis termogravimétrico (TGA), la DSC y similares. Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la pureza de la muestra, la velocidad de los cambios de temperatura, así como también la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular empleado. Entonces, los valores informados aquí relacionados con los termogramas de la DSC pueden variar en más o menos 6 °C. Los valores informados aquí relacionados con los termogramas de la DSC también pueden variar en más o menos alrededor de 20 joules por gramo. Para el PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar, en función de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. Además, la variación instrumental y otros factores pueden afectar frecuentemente los valores 2θ. Por lo tanto, las asignaciones de picos de patrones de difracción pueden variar más o menos en alrededor de 0,2 °2θ. Para TGA, las características informadas aquí pueden variar en más o menos alrededor de 5 °C. Las características de TGA informadas aquí también pueden variar en

una variación de peso de más o menos alrededor de 2% debido a, por ejemplo, la variación de la muestra. Puede establecerse una mayor caracterización con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina mediante, por ejemplo, sorción de vapor dinámico (DVS). Se resumen las propiedades físicas de la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

	Forma cristalina del compuesto **22**
TGA	Figura 26: Pérdida de peso insignificante debajo de alrededor de 128 °C
DSC	Figura 26: temperatura de inicio extrapolada: 128 °C; temperatura de pico endotérmico: 129 °C (máximo); flujo de calor asociado 109 *J*/g
PXRD	Figura 27: Picos de una intensidad relativa ≥ 8% a 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,9, 18,9, 20,3, 20,7 y 21,5 °2θ

La pérdida de peso insignificante observada en los datos de TGA sugiere que la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención es una forma cristalina anhidra, no solvatada. El termograma de la DSC además exhibe una endotermia de fusión con un inicio a alrededor de 128 °C.

Se muestran ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención en la Tabla 4 que sigue.

Tabla 4

Forma cristalina del compuesto 22 Picos del PXRD con una intensidad relativa de 8% o superior (°2θ)	
Posición de pico (°2θ)	Intensidad relativa (%)
8,9	8
10,8	19
11,9	29
15,2	9
16,4	49
16,8	63
18,9	84
20,3	34
20,7	62
21,5	100

174

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 21,5. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 18,9 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 21,5 ° y alrededor de 18,9 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor 21,5 ° y alrededor de 20,7 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 21,5 °, alrededor de 18,9 ° y alrededor de 20,7 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 21,5 °, alrededor de 18,9 °, alrededor de 20,7 °, alrededor de 16,9 °, alrededor de 16,4 °, alrededor de 20,3 °, alrededor de 11,9 ° y alrededor de 10,8 °. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a alrededor de 18,9 °, alrededor de 20,7 °, alrededor de 16,9 °, alrededor de 16,4 °, alrededor de 20,3 °, alrededor de 11,9 °, alrededor de 10,8 °, alrededor de 15,2 ° y alrededor de 8,9 °. En otras realizaciones aun, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente según se muestra en la Figura 27, donde por "sustancialmente" se entiende que los picos informados pueden variar en alrededor de ± 0,2 °2θ.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada entre alrededor de 120 °C y alrededor de 135 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada a alrededor 128 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura pico entre alrededor de 121 °C y alrededor de 136 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura pico a alrededor de 129 °C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de alrededor de 109 joules por gramo. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente según se muestra en la Figura 26, donde por "sustancialmente" se entiende que las características de la DSC pueden variar en alrededor de ± 4 °C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente según se muestra en la Figura 28, donde por "sustancialmente" se entiende que las características de TGA informadas pueden variar en alrededor de ± 5 °C.

Se puede preparar la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, compuesto **22**, descrito aquí, mediante cualquiera de los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención puede prepararse según se describe en el Ejemplo 1.115. En algunas realizaciones, puede prepararse la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención calentando el compuesto **22** cristalino, que contiene una o más formas cristalinas en lugar de la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención. En algunas realizaciones, puede prepararse la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención mediante la recristalización del compuesto **22** cristalino, que contiene una o más formas cristalinas distintas de la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención.

Composiciones que contienen las formas cristalinas de la presente invención

La presente invención además proporciona composiciones que contienen la forma cristalina (Forma 1) de acetato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)sodio, la sal de sodio del compuesto **22** descrito aquí.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen al menos alrededor de 1, alrededor de 5, alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 30 o alrededor de 40% en peso de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen al menos alrededor del 50, alrededor del 60, alrededor del 70, alrededor del 80, alrededor del 90, alrededor del 95, alrededor del 96, alrededor del 97, alrededor del 98 o alrededor del 99% en peso de la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22**.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen la forma 1 de la sal de sodio del compuesto **22** y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona composiciones que contienen la forma cristalina del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético, compuesto **22**, descrito aquí.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen al menos alrededor del 1, alrededor del 5, alrededor del 10, alrededor del 20, alrededor del 30, o alrededor del 40% en peso de la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen al menos alrededor del 50, alrededor del 60, alrededor del 70, alrededor del 80, alrededor del 90, alrededor del 95, alrededor del 96, alrededor del 97, alrededor del 98 o alrededor del 99% en peso de la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen la forma cristalina del compuesto **22** de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PROCESOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

La presente invención se refiere, *inter alia*, a los procesos y los intermediarios para la preparación de los derivados de ciclohexanos que son útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH); la PAH idiopática; la PAH familiar; la PAH asociada con una enfermedad vascular del colágeno, una enfermedad cardiaca congénita, la hipertensión del portal, la infección por VIH, la ingesta de un fármaco o toxina, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la esplenectomía, la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) o la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP); la PAH con compromiso capilar o venoso significativo; la agregación plaquetaria; la enfermedad arterial coronaria; el infarto al miocardio; el ataque isquémico transitorio; la angina; el accidente cerebrovascular; la lesión por isquemia-reperfusión ; la restenosis; la fibrilación atrial; la formación de coágulos sanguíneos en la angioplastia o la cirugía de bypass coronario o en un individuo que padece de fibrilación atrial; aterotrombosis; asma o uno de sus síntomas; un trastorno relacionado con la diabetes como la neuropatía diabética periférica, la nefropatía diabética o la retinopatía diabética; el glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal; la hipertensión; la inflamación; la psoriasis; la artritis psoriásica; la artritis reumatoide; la enfermedad de Crohn; el rechazo de trasplante; la esclerosis múltiple; el lupus sistémico eritematoso (SLE); la colitis ulcerativa; la aterosclerosis; el acné; la diabetes de tipo 1; la diabetes de tipo 2; la sepsia; y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Es posible monitorizar los procesos descritos aquí de conformidad con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede monitorizar la formación del producto por medios espectroscópicos, como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, visible UV), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de capa fina.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. El entendido en la técnica determinará fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores adecuados. Se puede encontrar la química de los grupos protectores, por ejemplo, en Greene y Wuts, *Protective*

177

Groups in Organic Synthesis, 3.ª Ed., Wiley & Sons, 1999, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos aquí pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que el entendido en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar con facilidad. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que oscilan entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede llevar a cabo una reacción dada en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. En función de la etapa particular de reacción, es posible seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular. En algunas realizaciones, las reacciones pueden llevarse a cabo sin disolvente, como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro butílico, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotrifluorometano, bromotrifluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoretano y hexafluoroetano.

Los disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurán, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furán, éter dietílico, éter dimetil glicol etileno, éter dietil glicol etileno, éter dimetil glicol dietileno, éter dietil glicol dietileno, éter dimetil glicol trietileno, anisol o éter metil *t*-butilo.

Los disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *i*-butílico, alcohol *t*-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol *t*-pentílico, éter monometil glicol dietileno, éter monoetil glicol dietileno, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, tetrahidrofurán, *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, *N*-metilpirrolidinona, formamida, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato metílico, hexacloroacetona, acetona, cetona etílica metílica, acetato etílico, sulfolano, *N*,*N*-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenceno o hexametilfosforamida.

178

Los disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, *o*, *m*-, o *p*-xileno, octano, indano, nonano, o naftaleno.

También puede utilizarse dióxido de carbono supercrítico como disolvente.

Las reacciones de los procesos descritos aquí pueden llevarse a cabo a las temperaturas adecuadas que podrán ser fácilmente determinadas por el entendido en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el disolvente, si corresponde; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, es posible que las reacciones vigorosamente exotérmicas deban llevarse a cabo a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, es posible que una barrera energética de activación requiera temperaturas elevadas).

Las reacciones de los procesos descritas aquí pueden llevarse a cabo en el aire o en una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con aire pueden llevarse a cabo utilizando técnicas sintéticas sensibles al aire conocidas por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, la preparación de los compuestos puede involucrar la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas salinas como sales de adición de ácido.

Los ácidos ejemplares pueden ser ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido 2-butinoico, ácido vinilacético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Las bases ejemplares incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, pero sin limitación, hidróxidos, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicos, dialquilamidas metálicas y arilaminas, donde los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de metilo, etilo y *t*-butil óxidos; las amidas metálicas incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales de sodio y potasio de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trimetilsililo y amidas ciclohexil sustituidas.

Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (por ejemplo, pueden tener uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica los métodos para preparar formas

ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva.

Los procesos descritos aquí pueden ser estereoselectivos de modo de que cualquier reacción dada que comience con uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forme un producto también enriquecido en un estereoisómero. Se puede llevar a cabo la reacción de modo de que el producto de la reacción retenga sustancialmente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida. También se puede llevar a cabo la reacción de modo de que el producto de la reacción contenga un centro quiral sustancialmente invertido con relación al centro quiral correspondiente presente en los materiales de partida.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede realizarse a través de varios de los métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye la recristalización fraccional (por ejemplo, una resolución de sal diastereomérica) que utiliza un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los distintos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como el ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de β-metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R, o las formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

Es posible llevar a cabo la resolución de las mezclas racémicas por elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). El experto en la técnica podrá determinar la composición adecuada del disolvente de elución.

Los compuestos de la invención incluyen también todos los isótopos de los átomos que ocurren en los intermediarios o los compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen la misma cantidad atómica pero números másicos diferentes. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

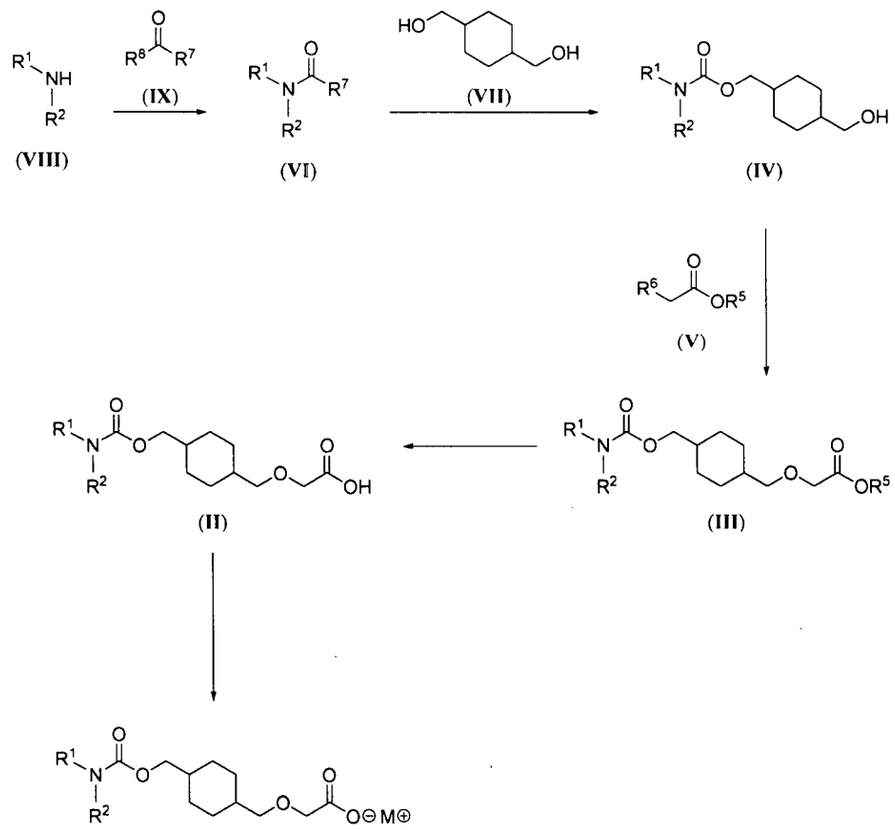
Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, como tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma de sustitución adecuada.

Para llevar a cabo la preparación de los compuestos de conformidad con los procesos descritos aquí, es posible recurrir al aislamiento y las operaciones de purificación usuales, como la concentración, la filtración, la extracción, la extracción en fase sólida, la recristalización, la cromatografía y similares para aislar los productos deseados.

180

Se muestran en el esquema **I** a continuación los procesos ejemplares y ciertos intermediarios de la presente invención, donde se define cada sustituyente de los compuestos divulgados aquí.

Esquema I



Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos, como los ejemplificados en el esquema **I** (*supra*), que involucran compuestos de las Fórmulas **(II)**, **(III)**, **(IV)**, **(V)**, **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)** y **(IX)** o sus formas salinas, donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno;

R^5 es alquiloC_1-C_6;

R^6 se selecciona de alquilarilsulfonatoC_1-C_6, alquilsulfonatoC_1-C_6, arilsulfonato, haloalquilsulfonatoC_1-C_6 y halógeno;

R^7 es un primer grupo saliente;

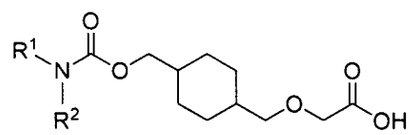
R^8 es un segundo grupo saliente; y

M⊕ es un catión metálico o un catión derivado de una base orgánica.

También, nótese que es posible proporcionar ciertas características de la invención que se describen con fines aclaratorios en el contexto de las realizaciones independientes en combinación en una sola realización. Conversamente, es posible proporcionar varias características de la invención, que se describen brevemente en el contexto de una sola realización, independientemente o en cualquier subcombinación adecuada. Quedan específicamente incorporadas aquí todas las combinaciones de las realizaciones relacionadas con los grupos químicos representados por las variables (*por ejemplo*, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y M) contenidos dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas aquí, por ejemplo, (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), (**VI**), (**VII**), (**VIII**) y (**IX**), como si se enumeraran explícitamente de manera individual en la medida en que dichas combinaciones abarquen compuestos que se reflejen en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse para determinar la actividad biológica).

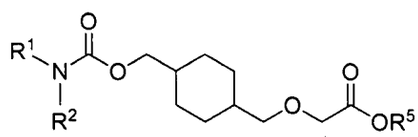
Etapa de hidrólisis

La presente invención proporciona, *inter alia*, procesos para preparar compuestos de fórmula (**II**):



(**II**)

o una sal, solvato o hidrato de estos que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**III**):



(**III**)

o una de sus sales con un agente hidrolizante para formar un compuesto de fórmula (**II**) o una de sus sales.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^5 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; y R^5 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; y R^5 es *terc*-butilo.

El agente hidrolizante puede ser cualquier reactivo adecuado, fácilmente seleccionado por el entendido en la técnica. Ejemplos de agentes hidrolizantes incluyen bases como hidróxido de litio e hidróxido de sodio; ácidos como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido fórmico; sales de litio como LiBr, LiCl, $LiBF_4$, $LiCF_3CO_2$, $LiSO_4$, $LiNO_3$, $LiCF_3SO_3$ y propanotiolato de litio; y electrófilos como TMSI.

En algunas realizaciones, el agente hidrolizante es una base.

En algunas realizaciones, el agente hidrolizante es un hidróxido de metal álcalino.

En algunas realizaciones, el agente hidrolizante es hidróxido de sodio.

La reacción de un compuesto de fórmula (**III**) con un agente hidrolizante puede llevarse opcionalmente a cabo en presencia de cualquier disolvente adecuado, fácilmente seleccionado por el entendido en la técnica. Los disolventes ejemplares incluyen disolvente polares a moderadamente polares o disolventes de alta ebullición, como *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), *N*,*N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de tolueno y agua.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de partes aproximadamente iguales en peso de tolueno y agua.

Puede llevarse a cabo la reacción de un compuesto de fórmula (**III**) con un agente hidrolizante a cualquier temperatura adecuada que el entendido en la técnica puede seleccionar con facilidad.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 20 °C y alrededor de 90 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 30 °C y alrededor de 80 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C.

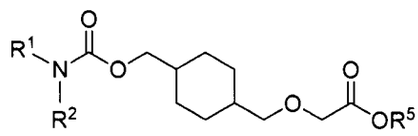
En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 50 °C y alrededor de 60 °C.

La reacción de un compuesto de fórmula (**III**) con un agente hidrolizante se puede

realizar opcionalmente *in situ* después de la reacción de un compuesto de fórmula (**IV**) con un compuesto de fórmula (**V**) en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (**III**), sin purificación sustancial del compuesto de fórmula (**III**).

Etapa de alquilación

La presente invención además proporciona proceso para preparar compuestos de fórmula (**III**):



(**III**)

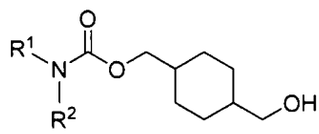
o una de sus sales, donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno; y

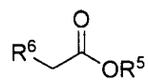
R^5 es alquiloC_1-C_6;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**IV**):



(**IV**)

una de sus formas salinas; con un compuesto de fórmula (**V**):



(**V**)

donde:

R^6 se selecciona de alquilarilsulfonatoC_1-C_6, alquilsulfonatoC_1-C_6, arilsulfonato, haloalquilsulfonatoC_1-C_6 y halógeno;

en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (**III**) o una de sus formas salinas.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con F o Cl.

184

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^5 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^6 es halógeno.

En algunas realizaciones, R^6 es bromo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; R^5 es *terc*-butilo; y R^6 es bromo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; R^5 es *terc*-butilo; y R^6 es bromo.

La base puede ser cualquier base adecuada, fácilmente seleccionada por el entendido en la técnica. los ejemplos de las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas como amonio y carbonatos, hidróxidos y bases inorgánicas como amoníaco y carbonatos, hidróxidos e hidrógeno carbonatos de metales, como sodio, potasio, magnesio, calcio, cesio y similares; y bases orgánicas como metilamina, trietilamina, *N*-etildiisopropilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina y piridina.

En algunas realizaciones, la base es un hidróxido de metal álcalino.

En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio.

La reacción de un compuesto de fórmula (**IV**) con un compuesto de fórmula (**V**) puede llevarse opcionalmente a cabo en presencia de un catalizador.

En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de transferencia de fases.

En algunas realizaciones, el catalizador es un sal de tetraalquilamonio.

En algunas realizaciones, el catalizador es un bromuro de tetra-*n*-butilamonio.

En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula (**IV**) al catalizador es de alrededor de 20:1 a alrededor de 0,5:1.

En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula (**IV**) al catalizador es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:1.

En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula (**IV**) al catalizador es de alrededor de 5:1 a alrededor de 2:1.

En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de fórmula (**IV**) al catalizador es de alrededor de 4:1 a alrededor de 3:1.

La reacción de un compuesto de fórmula (**IV**) con un compuesto de fórmula (**V**) opcionalmente puede realizarse en presencia de cualquier disolvente adecuado, fácilmente seleccionado por el entendido en la técnica. Los disolventes ejemplares incluyen los disolventes polares a moderadamente polares o los disolventes de alto punto de ebullición como *N*,*N*-

185

dimetilformamida (DMF), *N*,*N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende tolueno.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de tolueno y agua.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de partes aproximadamente iguales en peso de tolueno y agua.

La reacción de un compuesto de fórmula (**IV**) con un compuesto de fórmula (**V**) se puede realizar a cualquier temperatura adecuada, fácilmente seleccionada por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de -10 °C y alrededor de 20 °C.

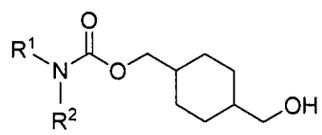
En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de -5 °C y alrededor de 15 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 0 °C y alrededor de 15 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 5 °C y alrededor de 15 °C.

Etapa de formación de carbamatos

La presente invención además proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula (**IV**):



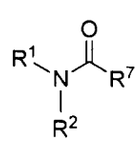
(**IV**)

una de sus formas salinas; donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**VI**):



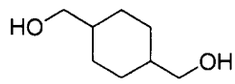
(**VI**)

1186

una de sus formas salinas; donde:

R^7 es un primer grupo saliente;

con un compuesto de fórmula (**VII**):



(**VII**)

para formar un compuesto de fórmula (**IV**) o una de sus formas salinas.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^7 es halógeno.

En algunas realizaciones, R^7 es cloro.

En algunas realizaciones, R^7 es heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^7 es benzotriazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^7 es imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 es imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 es imidazol-1-ilo.

La reacción de un compuesto de fórmula (**VI**) con un compuesto de fórmula (**VII**) opcionalmente se puede realizar en presencia de cualquier disolvente adecuado, fácilmente seleccionado por un entendido en la técnica. Los disolventes ejemplares incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes de alto punto de ebullición como *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), *N*,*N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

La reacción de un compuesto de fórmula (**VI**) con un compuesto de fórmula (**VII**) puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada, fácilmente seleccionada por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 35 °C y alrededor de 105 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 45 °C y alrededor de 95 °C.

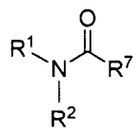
En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 55 °C y alrededor de 85 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 65 °C y alrededor de 70 °C.

La reacción de un compuesto de fórmula (**VI**) con un compuesto de fórmula (**VII**) opcionalmente se puede realizar *in situ* después de la reacción de un compuesto de fórmula (**VIII**) con un compuesto de fórmula (**IX**) en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (**VI**) sin purificación sustancial del compuesto de fórmula (**VI**).

Etapa de acilación

La presente invención además proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula (**VI**):



(**VI**)

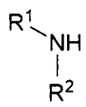
una de sus formas salinas; donde:

R^1 se selecciona de alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^2 se selecciona de H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^7 es un primer grupo saliente;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**VIII**):



(**VIII**)

una de sus formas salinas; con un compuesto de fórmula (**IX**):



(**IX**)

donde:

R^8 es un segundo grupo saliente;

para formar un compuesto de fórmula (**VI**) o una de sus formas salinas.

188

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos halógenos.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos cloro.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos benzotriazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 son ambos imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 y R^8 son ambos imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 y R^8 son ambos imidazol-1-ilo.

La reacción de un compuesto de fórmula (**VI**) con un compuesto de fórmula (**VII**) puede llevarse opcionalmente a cabo en presencia de cualquier disolvente adecuado, fácilmente seleccionado por el entendido en la técnica. Los disolventes ejemplares polares a moderadamente polares o disolventes de alto punto de ebullición como *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), *N*,*N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende acetonitrilo.

Se puede llevar a cabo la reacción de un compuesto de fórmula (**VI**) con un compuesto de fórmula (**VII**) a cualquier temperatura adecuada fácilmente seleccionada por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 35 °C y alrededor de 105 °C.

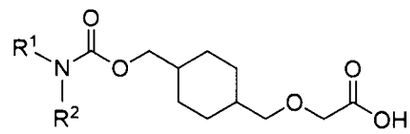
En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 45 °C y alrededor de 95 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 55 °C y alrededor de 85 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 65 °C y alrededor de 70 °C.

Formación de sales

La presente invención además proporciona procesos para preparar sales de los compuestos de fórmula (**II**):



(**II**)

y solvatos e hidratos de estos;

que comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (**II**) con un reactivo formador de sales para formar una sal de un compuesto de fórmula (**II**).

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo y R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo y R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, el reactivo formador de sales es un hidróxido de metal álcalino.

En algunas realizaciones, el reactivo formador de sales es un hidróxido de sodio.

La reacción de un compuesto de fórmula (**II**) con un reactivo formador de sales para formar una sal de un compuesto de fórmula (**II**) opcionalmente se puede realizar en presencia de cualquier disolvente adecuado, fácilmente seleccionado por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende un alcohol como etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende isopropanol.

En algunas realizaciones, el disolvente comprende una mezcla de isopropanol y agua.

Se puede llevar a cabo la reacción de un compuesto de fórmula (**II**) con un reactivo formador de sales para formar una sal de un compuesto de fórmula (**II**) a cualquier temperatura adecuada, fácilmente seleccionada por el entendido en la técnica.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 10 °C y alrededor de 70 °C.

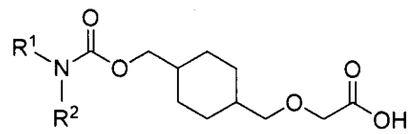
En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 20 °C y alrededor de 60 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura entre alrededor de 30 °C y alrededor de 50 °C.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de alrededor 40 °C.

Sales farmacéuticamente aceptables

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (**II**):



(**II**)

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo y R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo y R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 80% o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 90% o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 95% o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 99% o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 99,5% o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (**II**) y un compuesto de fórmula (**II**) en una relación de alrededor de 4:1 o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (**II**) y un compuesto de fórmula (**II**) en una relación de alrededor de 9:1 o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (**II**) y un compuesto de fórmula (**II**) en una relación de alrededor de 19:1 o superior.

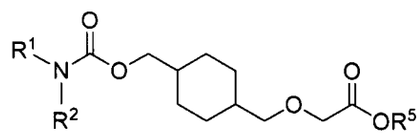
En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (**II**) y un compuesto de fórmula (**II**) en una relación de alrededor de 99:1 o superior.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

Intermediarios

La presente invención además proporciona intermediarios que son útiles para la preparación de compuestos de fórmula (**II**) y sus sales.

Algunas realizaciones se refieren a los compuestos de fórmula (**III**) o una de sus formas salinas:



(**III**)

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

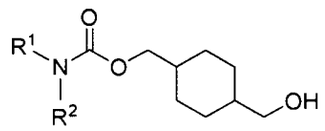
En algunas realizaciones, R^5 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; y R^5 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; y R^5 es *terc*-butilo.

192

Algunas realizaciones se refieren a compuestos de fórmula (**IV**) o una de sus formas salinas:



(**IV**)

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

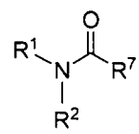
En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo.

Algunas realizaciones se refieren a compuestos de fórmula (**VI**) o una de sus formas salinas:



(**VI**)

En algunas realizaciones, R^1 es arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^7 es halógeno.

En algunas realizaciones, R^7 es cloro.

En algunas realizaciones, R^7 es heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^7 es benzotriazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^7 es imidazol-1-ilo.

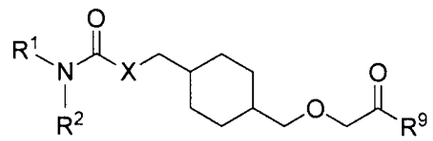
En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 es imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; y R^7 es imidazol-1-ilo.

PROFÁRMACOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Los compuestos de fórmula (**Ia**) pueden administrarse como un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de fórmula (**Ia**). Los profármacos de la presente invención pueden emplear cualquier estrategia de profármaco conocida en la técnica. Se puede utilizar un profármaco para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del compuesto original y este puede formarse cuando el compuesto original contiene un grupo o sustituyente adecuado que puede ser el punto de partida para la formación de un profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen las amidas hidrolizables *invivo* de un compuesto de fórmula (**Ia**) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (**X**) útiles como profármacos para la administración de compuestos de fórmula (**Ia**):



(**X**)

donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente seleccionados de H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

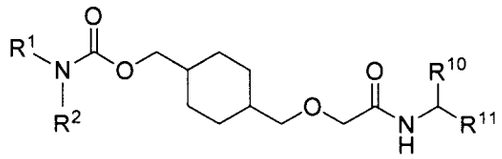
R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

R^9 es un radical derivado de cualquier aminoácido natural o no natural, según la pérdida de un átomo de hidrógeno del grupo α-amino de dicho aminoácido natural o no natural; o

R^9 es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (**Xa**) útiles como profármacos para la administración de compuestos de fórmula (**Ia**):

194



(Xa)

R^1 y R^2 son cada uno independientemente seleccionados de H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

R^{10} se selecciona de H y carboxilo; y

R^{11} se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; donde el alquiloC_1-C_6 se sustituye opcionalmente con 4-hidroxifenilo, amino, carboxamida, carboxilo, guanidino, hidroxilo, imidazolilo, indolilo, metiltio, fenilo, pirrolidinilo, sulfo y tiol.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con F o Cl.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquiloC_1-C_6 y halógeno.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^{10} es H y R^{11} es $-CH_2SO_3H$.

En algunas realizaciones, R^{10} es carboxilo y R^{11} es H.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo, R^2 es fenilo, R^{10} es H y R^{11} es $-CH_2SO_3H$.

En algunas realizaciones, R^1 es 4-clorofenilo, R^2 es fenilo, R^{10} es carboxilo y R^{11} es H.

En algunas realizaciones: R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; R^{10} es H y R^{11} es $-CH_2SO_3H$.

En algunas realizaciones: R^1 es 3-fluorofenilo; R^2 es fenilo; R^{10} es carboxilo y R^{11} es H.

Se describen ciertos profármacos de los compuestos de la presente invención en los ejemplos 1.112, 1.113 y 9 a 11.

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se relaciona con los compuestos radiomarcados de la presente invención que serían útiles no sólo en la formación de radioimágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de PGI2 en las muestras de tejidos, inclusive el humano, y para identificar los ligandos del receptor de PGI2

mediante la inhibición de la unión de un compuesto radiomarcado. Constituye además un objeto de esta invención el desarrollo de ensayos de receptores de PGI2 novedosos que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención abarca los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención. Los compuestos isotópica o radiomarcados son aquellos que son idénticos a los compuestos divulgados aquí, excepto que se reemplazan o sustituyen uno o más átomos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico que difiere de la masa o número atómico más comúnmente encontrado en su forma natural. Se pueden incorporar los radionucleidos adecuados a los compuestos de la presente invención inclusive, pero sin limitación, ^{2}H (que también se escribe como D de deuterio), ^{3}H (que también se escribe como T de tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionucleido que se incorpora a los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de marcado y competencia *in vitro* del receptor de PGI2, serán generalmente más útiles los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I o ^{35}S. Para las aplicaciones de formación de radioimágenes, serán generalmente más útiles ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br.

Se entiende que "radiomarcado " o "compuesto marcado" es un compuesto de fórmula **(Ia)**, **(Ic)**, **(Ie)**, **(Ig)**, **(Ii)**, **(Ik)**, **(Im)** o **(II)** que ha incorporado al menos un radionucleido; en algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo compuesto por ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles para los ensayos de distribución de tejido de compuestos y/o sustratos. En algunas realizaciones el radionucleido ^{3}H y/o los isótopos ^{14}C son útiles para estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica superior (por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y pueden, por tanto, ser preferibles en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención generalmente pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los dibujos y los ejemplos *infra*, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente. Se plantean *infra* otros métodos sintéticos que son útiles. Además, se entenderá que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser uno de los isótopos más comunes de dichos átomos o, menos frecuentemente, radioisótopos o isótopos no radiactivos.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, la incorporación de los niveles de actividad de tritio en moléculas diana, son los siguientes:

A. Reducción catalítica con gas tritio: este procedimiento normalmente produce productos con una alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [^{3}H]: este procedimiento es más bien económico y requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles, como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro aluminio de litio [^{3}H]: este procedimiento ofrece productos con actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles, como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcado de la exposición al gas de tritio: este procedimiento involucra exponer los precursores que contienen protones intercambiables al gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. *N*-Metilación con yoduro de metilo [^{3}H]: Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metilo (^{3}H), tratando los precursores adecuados con yoduro de metilo con una alta actividad específica (^{3}H). Este método permite en general una actividad específica superior, como por ejemplo, alrededor de 70 a 90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar los niveles de actividad de ^{125}I en las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares: este procedimiento transforma una arilamina o una heteroarilamina en una sal de diazonio, como una sal de tetrafluoroborato de diazonio y subsiguientemente en un compuesto marcado ^{125}I utilizando Na^{125}I. Se informó un procedimiento representativo en Zhu, G-D. y colaboradores en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}yodación de fenoles: este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol, según lo informado en Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I: este método es generalmente un proceso de dos pasos. El primer paso es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el intermedio de trialquilestaño utilizando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, $Pd(Ph_3P)_4$] o a través de un arilo o heteroaril litio en presencia de un haluro de trialquilestaño o hexaalquildiestaño [por ejemplo, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Se informó un procedimiento representativo en Le Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Se puede utilizar un receptor radiomarcado del compuesto PGI2 de fórmula (**Ia**) en una prueba tamiz para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, puede evaluarse un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) para determinar su capacidad para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de fórmula (**Ia**)" al receptor de PGI2. De forma acorde, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con

197

el "compuesto radiomarcado de fórmula (**Ia**)" para unirse al receptor de PGI2 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor de PGI2. En una realización, el compuesto marcado tiene una CI_{50} inferior a alrededor de 500 μM, en otra realización, el compuesto marcado tiene una CI_{50} inferior a alrededor de 100 μM, en otra realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} inferior a alrededor de 10 μM, en otra realización aun el compuesto marcado tiene una CI_{50} inferior a alrededor de 1 μM y en otra realización aun el inhibidor marcado tiene una CI_{50} inferior a alrededor de 0,1 μM.

Otros usos de los receptores y los métodos divulgados resultarán evidentes para los entendidos en la técnica al revisar esta divulgación, entre otras cosas.

Como se reconocerá, no es necesario que se lleven a cabo las etapas de los métodos de la presente invención determinada cantidad de veces ni en un orden particular. Los objetos adicionales, ventajas y características novedosas de esta invención resultarán evidentes para el entendido en la técnica al examinar los siguientes ejemplos que pretenden ser ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de los de la presente invención.

Se muestran síntesis ilustradas de los compuestos de la presente invención en las figuras **1** a **6** en las que los símbolos tienen las mismas definiciones que se utilizan en toda esta divulgación.

Además, se ilustran en los siguientes ejemplos los compuestos de la invención y sus síntesis. Se proporcionan los siguientes ejemplos para definir la invención más en profundidad sin que esto implique limitar la invención a los detalles de estos ejemplos. Se nombran los compuestos descritos aquí, *supra* e *infra*, de conformidad con CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1, AutoNom versión 2.2, o CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7. En algunos casos, se utilizan nombres comunes y se entenderá que estos serán fácilmente reconocibles por el entendido en la técnica.

Química: los espectros de la resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H RMN) se registraron en un Bruker Avance-400 equipado con un QNP (Sonda de Núcleo Quad) o a BBI (Banda Ancha Inversa) y gradiente z. Se proporcionan los cambios químicos en partes por millón (ppm) con la señal de disolvente residual utilizada como referencia. Las abreviaturas de RMN se utilizan de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, q = cuartete, m = multiplete, bs = singlete amplio, bt = triplete amplio. Se realizaron las irradiaciones de microondas con un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). Se desarrolló la cromatografía de capa fina (TLC) en gel de sílice 60 F_{254}

1998

(Merck) y se llevó a cabo la cromatografía preparatoria de capa fina (TLC prep.) en placas de 1 mm de gel de sílice PK6F de 60 A (Whatman) y la cromatografía de columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice utilizando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se produjo a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi.

Espec LCMS: bombas de HPLC: LC-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador del sistema de HPLC: SCL-10A *VP*, Shimadzu Inc; detector UV: SPD-10A *VP*, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; espectrómetro de masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

Ejemplo 1.1: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Etapa A: Preparación de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1*s*,4*s*)-dietilo.

A una solución de ácido (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (25 g, 145 mmol) en etanol (150 ml) se agregó H_2SO_4 concentrado (98%, 1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (30,5 g). ^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,14 Hz, 6H), 1,62-1,75 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,12 Hz, 4H).

Etapa B: Preparación de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol.

A una solución de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de (1*s*,4*s*)-dietilo (13,0 g, 56,9 mmol) en THF (500 ml) se agregó en porciones hidruro de aluminio y litio (4,54 g, 120 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h y se desactivó con agua fría, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (8,2 g). ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25-1,44 (m, 8H), 1,45-1,56 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 4,29 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H).

Etapa C: Preparación de fenilcarbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metilo.

A una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (3,0 g, 20,80 mmol) en piridina (100 ml) se agregó isocianato de fenilo (2,478 g, 20,80 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (2,55 g). LCMS *m/z* = 264,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37-1,61 (m, 8H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

A una solución de fenilcarbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (1,55 g, 5,89 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó diacetoxirhodio (0,15 g, 0,339 mmol) y 2-diazoacetato de terc-

199

butilo (0,837 g, 5,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (1,85 g). LCMS *m/z* = 378,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40-1,64 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,79-1,95 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Ejemplo 1.2: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 24).

A una solución de 2-(((1s,4s)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (0,1 g, 0,265 mmol) en dioxano (2 ml) se agregaron 1-yodo-4-metoxibenceno (0,062 g, 0,265 mmol), (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (0,030 g, 0,265 mmol), CuI (0,02 g, 0,158 mmol) y K_3PO_4 (0,1 g, 0,471 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se selló en un recipiente de reacción y se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl (4,0 N en dioxano, 5 ml) durante 16 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. LCMS *m/z* = 428,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,39 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Ejemplo 1.3: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 25).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-4-yodobenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 432,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,81 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,98 (d, *J* = 6,69 Hz, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,36-7,48 (m, 4H).

Ejemplo 1.4: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 26).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-3-yodobenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 416,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,42 (m, 8H), 1,71 (s, 2H), 3,28 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 3H).

Ejemplo 1.5: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 30).

200

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 432,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27-1,55 (m, 8H), 1,60-1,87 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,35-7,48 (m, 4H).

Ejemplo 1.6: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 31).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 412,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,76 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 1.7: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 32).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-2-metoxibenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 428,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Ejemplo 1.8: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-Metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 33).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metoxibenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 428,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,71-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 3H).

Ejemplo 1.9: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 34).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-4-metilbenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 412,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,59-1,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 3H).

201

Ejemplo 1.10: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 35).

A partir de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-4-yodobenceno, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.2**. LCMS *m/z* = 416,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,54 (m, 8H), 1,60-1,75 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,69 Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,31-7,41 (m, 4H).

Ejemplo 1.11: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 7).

Etapa A: Preparación de difenilcarbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo

A una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (0,560 g, 3,88 mmol) en piridina (5 ml) se agregó cloruro difenilcarbámico (0,9 g, 3,88 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo y se lavó con HCl 1,0 M. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,870 g). LCMS *m/z* = 340,23 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una solución de difenilcarbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (300 mg, 0,884 mmol) y diacetoxirhodio (19,53 mg, 0,044 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml), se agregó por goteo a una solución de 2-diazoacetato de terc-butilo (188 mg, 1,326 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 °C. Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml). Después de agitarse durante 8 h, la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (198 mg). LCMS *m/z* = 398,45 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,40 (m, 8H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 3,90-3,92 (d, *J* = 4,3Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,35-7,39 (m, 4H).

Ejemplo 1.12: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (25 mg, 0,063 mmol) en MeOH (1 ml), se agregó metanolato de sodio (0,126 ml, 0,063 mmol) a -10 °C. Después de agitarse durante 30 min, la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26,1 mg). LCMS *m/z* = 398,41 $[M+H]^+$.

202

Ejemplo 1.13: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 14).

Etapa A: Preparación de fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo.

A una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5 g, 34,7 mmol) en piridina, se agregó isocianato de fenilo (4,13 g, 34,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 h, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (4,69 g). LCMS *m/z* = 264,43 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-1,09 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 3,15-3,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,82-3,95 (d, *J* = 6,56 Hz, 2H), 4,52 (t, *J* = 5,31 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo:

A una solución de fenilcarbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (2,5 g, 9,49 mmol) y diacetoxirhodio (0,210 g, 0,475 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó por goteo a una solución de 2-diazoacetato de terc-butilo (1,350 g, 9,49 mmol) en diclorometano (5ml) a 0 °C durante 20 min. Después de agitarse durante 30 min a temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,32 g). LCMS *m/z* = 378,43 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85-1,08(m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi) metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de terc-butilo (0,2 g, 0,530 mmol) en dioxano (95 ml) se agregaron 1-bromo-3-metoxibenceno (0,099 g, 0,530 mmol), (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (0,012 g, 0,106 mmol), yoduro de cobre(I) (10,09 mg, 0,053 mmol) y K_3PO_4 (0,225 g, 1,060 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se irradió bajo microondas durante 4 h a 150 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml). Después de agitarse durante 10 h, la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,123 g). LCMS *m/z* = 428,52 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85-1,90 (m, 4H), 1,35-1,50 (s, 2H), 1,51-1,72 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 6H).

Ejemplo 1.14: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 4).

Etapa A: Preparación de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-metil-3,3-difenilurea.

A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol (0,339 g, 2,158 mmol) en piridina (3 ml) se agregó cloruro difenilcarbámico (0,5 g, 2,158 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El material orgánico se extrajo y se lavó con HCl 10 M. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,685 g). LCMS *m/z* = 353,16 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-metil-3,3-difenilurea (0,1 g, 0,284 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se agregó dímero de acetato de rodio (II) (6,27 mg, 0,014 mmol) seguido de 2-diazoacetato de terc-butilo (0,040 g, 0,284 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl 4,0 M en dioxano y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (58 mg). LCMS *m/z* = 411,32 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35-1,41 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,21-2,51 (m, 4H), 2,62-2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,62 (s, 3H), 7,15-7,38 (m, 10H).

Ejemplo 1.15: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 5).

A partir de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol, el compuesto del título se obtuvo utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.11**. LCMS *m/z* = 398,10 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,42 (m, 8H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,91-3,93 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,30-7,50 (m, 4H).

Ejemplo 1.16: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 9)

Etapa A: Preparación de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1, 4-diildimetanol

A una mezcla de ácido (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-dicarboxílico (4 g, 23,23 mmol) en THF (30 ml) se agregó por goteo hidruro de aluminio y litio (1 M, 93 ml, 93 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se

concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (3,3 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,6-1,38 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 4 Hz, 4H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (1,0 g, 6,93 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,184 g, 0,416 mmol) en DCM (10 ml) se agregó por goteo 2-diazoacetato de terc-butilo (1,281 g, 9,01 mmol) a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo claro (0,89 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,54 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,43 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 3,55 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 3,94 (s, 2H).

Etapa C: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((metilsulfoniloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo

A una mezcla de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (0,87 g, 3,37 mmol) y trietilamina (1,408 ml, 10,10 mmol) en DCM (10 ml) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,579 g, 5,05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo claro (1,1 g).

Etapa D: Preparación de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo

Una mezcla de 2-(((1*s*,4*s*)-4-((metilsulfoniloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (0,25 g, 0,743 mmol) y azida de sodio (0,097 g, 1,486 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 48 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5,00 ml) y se agregó Pd/C (3,95 mg, 0,037 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de una columna de celite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (0,164 g) sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 258,2 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-Difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A una mezcla de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (50 mg, 0,194 mmol) en THF (5 ml) se agregó terc-butóxido de potasio (65,4 mg, 0,583 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 min, se agregó cloruro difenilcarbámico (45,0 mg, 0,194 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para

proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg). LCMS *m/z* = 397,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,74 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,59 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J_1 = J_2$ = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,35 (m, 4H).

Ejemplo 1.17: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 48).

Una solución de *N*-metil-1, 1-difenilmetanamina (25 mg, 0,127 mmol), trifosgeno (41,4 mg, 0,139 mmol), trietilamina (0,088 ml, 0,634 mmol) en DCM (5 ml) se sometió a reflujo a 40 °C durante 3 h. Se agregó 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (48,9 mg, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se desactivó con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,6 mg). LCMS *m/z* = 425,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82-1,02 (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 10,36 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 10,36 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,11 (t, *J* = 5,68 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,07 Hz, 4H), 7,27-7,38 (m, 6H).

Ejemplo 1.18: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 51).

Etapa A: Preparación de 2,3-difluoro-*N*-fenilanilina.

Una mezcla de 1-bromo-2,3-difluorobenceno (0,232 ml, 2,073 mmol), anilina (0,208 ml, 2,280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0,104 mmol), BINAP (194 mg, 0,311 mmol), terc-butóxido de sodio (299 mg, 3,11 mmol) y tolueno (3 ml) en un recipiente sellado bajo argón se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (411 mg). LCMS *m/z* = 206,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 6,53-6,64 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico.

Se disolvieron 2,3-difluoro-*N*-fenilanilina (100 mg, 0,487 mmol) y trifosgeno (159 mg, 0,536 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregó lentamente piridina (79 µL, 0,975 mmol). Una vez finalizada la reacción, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición lenta de H_2O (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con H_2O (5 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con CH_2Cl_2 (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con H_2O (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron.

206

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (114,7 mg).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

Se disolvieron cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico (50 mg, 0,187 mmol) y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil) ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (48,3 mg, 0,187 mmol) en piridina (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó de la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un aceite, que se volvió a disolver en HCl (4 M en dioxano) (500 µL, 1,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,3 mg). LCMS *m/z* = 434,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, *J* = 7,33 Hz, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 1.19: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Etapa A: Preparación de cloruro 4-clorofenil(fenil)carbámico.

A partir de 4-cloro-*N*-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.18, Etapa B**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,31-7,81 (m, 9H).

Etapa B: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo.

Se disolvieron cloruro 4-clorofenil(fenil)carbámico (12,34 g, 46,4 mmol) y (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (6,69 g, 46,4 mmol) en piridina (50 ml, 618 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a suspender en Et_2O/EtOAc (50:50), se filtró y se lavó con EtOAc y Et_2O. El filtrado se extrajo con HCl 1 M (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H_2O (200 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido color rosado suave (10,4 g). LCMS *m/z* = 374,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,92 (m, 4H), 1,13-1,27 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 4,29 (bs, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,34-7,45 (m, 4H).

207

Etapa C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Se disolvió 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (8,9 g, 23,80 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). Se agregó diacetoxirhodio (0,526 g, 1,190 mmol) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó lentamente 2-diazoacetato de terc-butilo (3,63 ml, 26,2 mmol), previamente disuelto en CH_2Cl_2 (10 ml), a la reacción mediante un embudo de adición. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (8,8g). LCMS *m/z* = 432,6 [M - grupo terc-butilo + H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Se disolvió 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (8,8 g, 18,03 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se extrajo con H_2O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (150 ml), se secó y se concentró para proporcionar un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de MeOH (10-20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOH (1 M, 27,0 ml, 27,0 mmol), agitándose. Se formó un precipitado sólido blanco. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml). El sólido se filtró y se lavó con H_2O fría (20 ml). El sólido se secó en un horno de vacío (60 °C durante la noche) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,7 g). LCMS *m/z* = 432,5 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73-0,93 (m, 4H), 1,28-1,40 (bs, 1H), 1,40-1,50 (bs, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

Ejemplo 1.20: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

A partir de 4-fluoro-*N*-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.19**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 416,4 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,94 (m, 4H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,16-7,41 (m, 9H).

208

Ejemplo 1.21: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 21).

Se agregaron 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (50,0 mg, 0,132 mmol), yoduro de cobre(I) (12,61 mg, 0,066 mmol), K_3PO_4 (56,2 mg, 0,265 mmol), yoduro de 4-metoxifenilo (31,0 mg, 0,132 mmol) y dioxano (1,6 ml) a un recipiente. La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 4-5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de $MgSO_4$. El solvente se evaporó y el aceite resultante se volvió a disolver en HCl (4 M en dioxano, 497 µL, 1,987 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,2 mg). LCMS *m/z* = 428,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.22: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 432,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.23: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 23).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 416,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.24: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 27).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 412,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.25: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 28).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 432,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.26: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 36).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,69-0,91 (m, 4H), 1,08-1,31 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,87 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 6,94 (ddd, *J* = 8,75, 2,43, 1,20 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,27-7,34 (m, 3H).

Ejemplo 1.27: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 37).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-cloro-1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.28: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 38).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 430,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.29: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 39).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1,3-difluoro-5-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 434,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,85-1,02 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 6,79 (tt, *J* = 9,02, 2,23 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H).

Ejemplo 1.30: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 40).

210

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1,2-difluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 434,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,93-1,11 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,36 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Ejemplo 1.31: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 41).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 416,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 0,79-1,08 (m, 4H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Ejemplo 1.32: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 42).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-4-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 412,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.33: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 49).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 399,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,67-0,91 (m, 4H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 3H), 7,56 (dd, *J* = 7,96, 5,43 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,29 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 1.34: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 50).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 418,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.35: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 84).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-fluoro-5-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.36: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 85).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y la 2-yodopirazina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 400,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.37: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 88).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-etoxi-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 442,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.38: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 89).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-fluoro-4-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.39: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 90).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 3-yodo-5-metoxipiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 429,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.40: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 91).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 5-fluoro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.41: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 92).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-yodo-5-(trifluorometil)piridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 467,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.42: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 93).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 3-yodo-5-metilpiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 413,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.43: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 94).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 5-cloro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 433,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,33-8,41 (m, 1H), 12,52 (bs, 1H).

Ejemplo 1.44: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 95).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 5-fluoro-3-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.45: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 55).

213

Etapa A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

A una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmol) en benceno (20 ml) se agregó yoduro de tetrabutilamonio (6,40 g, 17,34 mmol) y NaOH al 50% acuoso (10 ml, 34,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 5 min y se agregó 2-bromoacetato de terc-butilo (5,63 ml, 38,1 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla se extrajo con H_2O/NaOH (100 ml) y EtOAc/benceno (100 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,96g). LCMS *m/z* = 259,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89-1,06 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,32 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi) metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil) ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (1,0 g, 3,87 mmol) y piridina (0,438 ml, 5,42 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó isocianato de 3-fluorofenilo (0,480 ml, 4,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,12 g). LCMS *m/z* = 340,4 [M - terc-butil + H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85-1,04 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (dt, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 1-yodo-4-metoxibenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 446,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (t, *J* = 10,11 Hz, 4H), 1,39 (s, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,36 (dt, *J* = 8,18, 6,88 Hz, 1H), 12,52 (bs, 1H).

Ejemplo 1.46: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 56).

214

A partir de 1-cloro-4-yodobenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 12,52 (bs, 1H).

Ejemplo 1.47: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 57).

A partir de 1-fluoro-4-yodobenceno y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenil-carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 434,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.48: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 58).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.49: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 59).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 430,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.50: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 60).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 468,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.51: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 61).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-cloro-1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 468,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo1.52: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 62).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-fluoro-4-yodo-1-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17,4 mg). LCMS *m/z* = 448,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.53: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 64).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1,3-difluoro-5-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 452,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,94 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, *J* = 3,41 Hz, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,07-7,21 (m, 5H), 7,32 (dt, *J* = 10,36, 2,27 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,18, 6,76 Hz, 1H), 12,53 (bs, 1H).

Ejemplo 1.54: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 65).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1,2-difluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 452,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.55: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 66).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el

Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 434,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.56: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 67).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metoxibenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 446,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.57: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 68).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3,5-dimetilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 444,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.58: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 69).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-4-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 430,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.59: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 70).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 5-fluoro-2-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 435,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.60: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 71).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al que se describe en el

Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 436,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.61: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 72).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-etoxi-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 460,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.62: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 73).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-(trifluorometoxi)benceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 500,5 $[M+H]^+$.

Experimento 1.63: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 74).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,4 $[M+H]^+$.

Experimento 1.64: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 75).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-yodopirazina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 418,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.65: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 76).

Etapa A: Preparación de 4-fluoro-2-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)fenilcarbamato de metilo.

Se disolvieron isocianato de 4-fluorofenilo (4,75 g, 34,7 mmol), (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (5,0 g, 34,7 mmol) y piridina (3,93 ml, 48,5 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el

218

solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,92 g). LCMS *m/z* = 282,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-1,07 (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,49-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,97, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

A una solución de metil 4-fluoro-2-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)fenilcarbamato (2,0 g, 7,11 mmol) y dímero de acetato de rodio (II) (0,157 g, 0,355 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó lentamente 2-diazoacetato de terc-butilo (1,084 ml, 7,82 mmol) previamente disuelto en CH_2Cl_2 (5 ml) mediante un embudo de adición a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (1,9 g). LCMS *m/z* = 340,4 [M - terc-butil + H]$^+$, 396,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (d, *J* = 10,36 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,84, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato y 1-cloro-4-yodobenceno de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,33-1,52 (m, *J* = 29,68 Hz, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

Ejemplo 1.66: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 77).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 2-yodo-5-metiltiofeno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 436,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.67: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 78).

219

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-cloro-3-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 450,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.68: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 79).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 3-yodopiridina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 417,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-0,94 (m, *J* = 10,57, 10,57, 10,57 Hz, 4H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,27, 4,86 Hz, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,86, 1,45 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H).

Ejemplo 1.69: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 80).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-etoxi-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 460,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-0,94 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 6,95 Hz, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,28-7,36 (m, 2H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 1.70: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)ácido acético (Compuesto 81).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 500,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.71: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 82).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-yodo-3-metilbenceno, utilizando un método similar al que se describe en el

220

Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 430,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.72: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((Bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 83).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo y 1-fluoro-4-yodobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 434,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.73: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 29).

Se disolvió 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (20,0 mg, 0,053 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (397 µL, 1,590 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,2 mg). LCMS *m/z* = 322,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.74: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-Cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 46).

A partir de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.18**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro. LCMS *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.75: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 63).

A partir de *N*-fenilpiridin-2-amina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.18 (Etapas B y C)**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 399,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,93 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, *J* = 3,28 Hz, 1H), 1,50-1,63 (m, *J* = 7,20 Hz, 2H), 1,62-1,77 (m, *J* = 7,33 Hz, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H).

Ejemplo 1.76: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 97).

Etapa A: Preparación de 2-yodo-5-metiltiazol.

221

Se disolvió 5-metiltiazol (179 µL, 2,017 mmol) en THF (5 ml). La solución se enfrió un baño seco de hielo/acetona (-70 °C) y se agregó lentamente LDA (1,8 M en heptano/THF/etilbenceno, 1233 µL, 2,219 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. Se agregó lentamente yodo (614 mg, 2,420 mmol) previamente disuelto en THF (2 ml) mediante una jeringa. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se desactivó con H_2O (5 ml). La mezcla se extrajo con H_2O (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (61 mg). LCMS *m/z* = 226,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

A partir de 2-yodo-5-metiltiazol y 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.21**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro. LCMS *m/z* = 419,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.77: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

A partir de 3-fluoro-N-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.19**, la sal de sodio del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 416,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71-0,93 (m, 4H), 1,34 (bs, 1H), 1,44 (bs, 1H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 5,94 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,22 (dt, *J* = 10,67, 2,24 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 3H).

Ejemplo 1.78: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 2).

Etapa A: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Una solución enfriada de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (2,0 g, 8,22 mmol) en THF (30 ml) se trató con NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1,315 g, 32,9 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó 2-bromoacetato de terc-butilo (1,822 ml, 12,33 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 60 °C durante 1 h y se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 2-bromoacetato de terc-butilo adicional (975 µL), la reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos

222

DCM combinados se lavaron con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,250 g). LCMS *m/z* = 380,4 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,96 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético

Se trató 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (61 mg, 0,171 mmol) con HCl 4,0 M en dioxano (5,00 ml, 165 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de calentamiento a 60 °C durante 45 min. El solvente se evaporó, el residuo resultante se lavó 3 x con DCM y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg) sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 202,4 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-Difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 2).

Una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (39,1 mg, 0,194 mmol) en THF (2 ml) se trató con terc-butóxido de potasio (0,583 ml, 0,583 mmol). Se agregó cloruro difenilcarbámico (45 mg, 0,194 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se inactivó con agua. La capa de agua se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa. Se recogieron las fracciones apropiadas. Después de eliminar el solvente, el residuo se disolvió en MeOH (2,0 ml) y se agregó a esta mezcla metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (0,388 ml, 0,194 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de 1:1 H_2O/la solución, se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título (32 mg). LCMS *m/z* = 397,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,87 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,88 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 6H), 7,28 (t, *J* = 7,83 Hz, 4H).

Ejemplo 1.79: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 1).

Una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (20,0 mg, 0,099 mmol) en DMF se trató con TEA (0,021 ml, 0,149 mmol) seguido de (isocianatometileno)dibenceno (0,019 ml, 0,099 mmol); la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se detuvo y la mezcla de reacción se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,0 mg). LCMS *m/z* = 411,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H), 1,27 (bs, 1H), 1,47 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,89 (t, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32

223

Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 5,96 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,31-7,37 (m, 4H), 12,57 (bs, 1H).

Ejemplo 1.80: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 17).

Etapa A: Preparación de cloruro 3-metoxifenil(fenil)carbámico.

A una solución fría de 3-metoxi-*N*-fenilanilina (100,0 mg, 0,502 mmol) y piridina (0,102 ml, 1,267 mmol) en DCM (500 ml) se agregó trifosgeno (120,0 mg, 0,406 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente orgánico se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (105,0 mg). LCMS *m/z* = 261,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,79 (s, 3H), 6,90-7,31 (m, 3H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,52-7,70 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 4,11 mmol) y acetato de rodio (II) (0,091 g, 0,205 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó por goteo a una solución de 2-diazoacetato de terc-butilo (0,584 g, 4,11 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (571 mg). LCMS *m/z* = 380,4 $[M+Na]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Se trató 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (61,0 mg; 0,171mmol) con HCl (4,0 M en dioxano, 3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 258,4 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 17).

Se agregaron DCM (1,0 ml) y TEA (0,036 ml, 0,262 mmol) a 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (25,3 mg, .098 mmol) en un recipiente de reacción para microondas de 5 ml. La solución se agitó brevemente y se agregó en tres porciones cloruro 3-metoxifenil(fenil)carbámico (17,0 mg, 0,065mmol). La solución resultante

se calentó bajo irradiación de microondas a 80 °C 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 3 ml) a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 mg). LCMS *m/z* = 427,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,88 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,96 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 7,83, 1,52 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 2,15 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,21, 2,40 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,71 Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

Ejemplo 1.81: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 15).

A partir de cloruro di-*p*-tolil carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 425,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,81 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,76 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,34 Hz, 4H), 7,07 (d, *J* = 8,08 Hz, 4H), 12,50 (bs, 1H).

Ejemplo 1.82: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 16).

A partir de cloruro di-*m*-tolil carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 425,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.83: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-Metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 18).

A partir de cloruro 4-metoxifenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 427,4 $[M+H]^+$.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,66-0,87 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,77 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,84 Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,22 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

225

Ejemplo 1.84: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 19).

A partir de cloruro 4-metoxi-2-metilfenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 441,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.85: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 20).

A partir de cloruro fenil(3-(trifluorometil)fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 465,3 $[M+H]^+$.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68-0,87 (m, 4H), 1,26-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,84 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 12,50 (bs, 1H).

Ejemplo 1.86: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 3).

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-*N*-fenilanilina.

En un recipiente de fondo redondo equipado con un condensador se colocó *N*-fenilacetamida (1,0 g, 7,40 mmol), cloruro de cobre (I) (0,146 g, 1,480 mmol), carbonato de potasio (1,329 g, 9,62 mmol), 1-bromo-3-fluorobenceno (1,942 g, 11,10 mmol) y xileno (5 ml). La suspensión se calentó hasta 180 °C y se sometió a reflujo durante 66 h. La suspensión se filtró y se concentró el filtrado. El residuo marrón oscuro se disolvió en éter, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo marrón oscuro se disolvió en etanol (10,00 ml), se trató con hidróxido de potasio (1,909 g, 34,0 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos DCM combinados se lavaron con agua (6 X), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (0,669 g,). LCMS *m/z* = 188,2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico.

A partir de 3-fluoro-N-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **A**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS *m/z* = 250,2 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 3).

A partir de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 415,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 8,08, 1,96, 0,82 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,46, 1,14 Hz, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H), 12,55 (bs, 1H).

Ejemplo 1.87: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-Clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 6).

A una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético (24,96 mg, 0,124 mmol) en THF (1,5 ml) se agregó terc-butóxido de potasio (50,6 mg, 0,451 mmol). La solución se agitó brevemente y se agregó cloruro 3-clorofenil(fenil)carbámico (30 mg, 0,113 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con agua. La capa acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,0 mg). LCMS *m/z* = 431,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.88: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 8).

A partir de cloruro 4-fluorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.87**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 415,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,24-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,88 (t, *J* = 5,75 Hz, 1H), 7,06-7,17 (m, 7H), 7,28 (t, *J* = 7,77 Hz, 2H), 12,41 (bs, 1H).

227

Ejemplo 1.89: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 10).

A partir de cloruro 2-fluorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.87**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 415,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.90: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 11).

A partir de cloruro 4-clorofenil(fenil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.87**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 431,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-1,01 (m, 4H), 1,34-1,55 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,88 (t, *J* = 5,75 Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,36-7,45 (m, 4H).

Ejemplo 1.91: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 12).

A partir de cloruro fenil(m-tolil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.87**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 411,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

Ejemplo 1.92: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 13).

A partir de cloruro fenil(p-tolil)carbámico y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acético, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.87**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 411,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.93: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 44).

Etapa A: Preparación de 3,5-difluoro-*N*-fenilanilina.

228

En un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se colocó anilina (0,298 g. 3,20 mmol) y 1,3-difluoro-5-yodobenceno (0,768 g, 3,20 mmol) en tolueno (3 ml). Se agregaron KOH (0,323 g, 5,76 mmol) en agua (650 µL) y bromuro de *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-aminio (6,30 mg, 0,017 mmol) al recipiente, agitándose. La reacción se calentó hasta 90 °C, se agregó bis[tri(t-butilfosfina]paladio[0] (0,016 g, 0,032 mmol) y la reacción se agitó a 150 °C durante 4 h y 160 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con tolueno. El extracto de tolueno se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0,132 g). LCMS *m/z* = 206,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,54 (tt, *J* = 9,35, 2,27 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 10,48, 2,15 Hz, 2H), 7,01 (dt, *J* = 14,65, 1,14 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,59, 1,01 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de cloruro 3,5-difluorofenil(fenil)carbámico.

A partir de 3,5-difluoro-*N*-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **A**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS *m/z* = 268,7 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 44).

A partir de cloruro 3,5-difluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 433,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,97 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,32 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,71 Hz, 2H).

Ejemplo 1.94: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 43).

A partir de cloruro 2,3-difluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa D, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 433,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.95: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 45).

A partir de cloruro 3-cloro-2-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS *m/z* = 449,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (t, *J* = 5,56 Hz, 1H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,38 (t, *J* = 7,20 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H).

Ejemplo 1.96: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 47).

A partir de cloruro 3-cloro-5-fluorofenil(fenil)carbámico y 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **D**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 449,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.97: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 53).

Etapa A: Preparación de 2-fluoro-3-metoxi-*N*-fenilanilina

En un recipiente de reacción se colocaron anilina (0,200 g, 2,182 mmol); 2-fluoro-1-yodo-3-metoxibenceno (0,500 g, 1,984 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,091 g, 0,099 mmol), BINAP (0,185 g, 0,298 mmol), NaO*t*Bu (0,286 g. 2,98 mmol) y tolueno (3 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche y se desactivó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (0,313 g). LCMS *m/z* = 218,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,73 (ddd, *J* = 10,93, 8,15, 1,64 Hz, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de cloruro 2-fluoro-3-metoxifenil(fenil)carbámico

A partir de 2-fluoro-3-metoxi-*N*-fenilanilina, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.80**, Etapa **A**, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS *m/z* = 280,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,98 (s, 3H), 7,12-7,24 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,59 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-Butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo

A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 2,055 mmol) y acetato de rodio (II) (45,4 mg, 0,103 mmol) en DCM (5,0 ml) se agregó por goteo a una solución de 2-diazoacetato de etilo (0,213 ml, 2,055 mmol) en DCM (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, la capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. (244 mg). LCMS *m/z* = 330,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 1,29 (bs, 1H), 1,39

230

(s, 9H), 1,48 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,07 Hz, 2H), 6,81 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo

En un recipiente de fondo redondo se trató 2-(((1*r*,4*r*)-4-((terc-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo (244 mg, 0,741 mmol) con HCl (4,0 M en dioxano, 4,0 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (110 mg) sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 230,4 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 53).

Se agregaron DCM (1,0 ml) y TEA (0,045 ml, 0,322 mmol) a 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (36,9 mg, 0,161 mmol) en un recipiente de reacción para microondas de 5 ml. Se agregó la solución de cloruro 2-fluoro-3-metoxifenil(fenil)carbámico que se había agitado brevemente (30,0 mg, 0,107 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 80 °C y se agitó durante 2 h. Después de eliminar el solvente, el residuo se trató con LiOH 1,0 M (2,145 ml, 2,145 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH de 4 mediante la adición por goteo de HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Después de evaporar el acetato de etilo, el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22,8 mg). LCMS *m/z* = 445,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-1,02 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 6,00 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,18 (t, *J* = 5,75 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,83 Hz, 2H).

Ejemplo 1.98: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 52).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato y cloruro 4-cloro-3-fluorofenil(fenil)carbámico, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.97**, Etapa **E**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 449,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,99 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 6,25 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,24 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 9,98, 1,26 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 3H).

231

Ejemplo 1.99: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 54).

A partir de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometil)ciclohexil)metoxi)acetato de etilo y cloruro 3,4-difluorofenil(fenil)carbámico, utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo **1.97**, Etapa **E**, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS *m/z* = 433,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76-0,98 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 6,13 Hz, 2H), 3,28 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,17 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H).

Ejemplo 1.100: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 86).

A 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (15 mg, 0,058 mmol) en DCM (0,5 ml) se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (15,62 mg, 0,061 mmol) seguido de TEA (0,016 ml, 0,116 mmol). La suspensión se calentó hasta que se volvió transparente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, seguido de 2 h a 80 °C. Se agregaron *N*-metil-1,1-difenilmetanamina (17,18 mg, 0,087 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,116 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 60 °C durante 2 h. El solvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar un intermediario que se trató con HCl 4,0 M en dioxano durante 1 h a 60 °C. La solución ácida se evaporó y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,0 mg). LCMS *m/z* = 426,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.101: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 87).

Etapa A: Preparación de 1-benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1,3-dimetilurea

Una solución de ((1*r*,4*r*)-4-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol (40,7 mg, 0,259 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TEA (0,090 ml, 0,647 mmol) y cloruro benzhidril(metil)carbámico (56 mg, 0,216 mmol). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (26 mg). LCMS *m/z* = 381,2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 87).

A 1-benzhidril-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1,3-dimetilurea (26 mg, 0,068 mmol) y acetato de rodio (II) (6,04 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se agregó

232

por goteo a una solución de 2-diazoacetato de etilo (9,36 mg, 0,082 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (cinco veces), HCl 1 M (dos veces), $NaHCO_3$ saturado (dos veces) y salmuera (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. Se agregó LiOH 1,0 M (2 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h y se acidificó hasta un pH de 4 con HCl 1,0 M. La mezcla se extrajo en acetato de etilo que posteriormente se evaporó y el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,0 mg). LCMS *m/z* = 439,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.102: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 96).

Se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (397 mg, 1,548 mmol) y TEA (0,324 ml, 2,322 mmol) a 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (200 mg, 0,774 mmol) en DCM (2,0 ml). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 80 °C durante 2 h. Se agregó *N*-benzhidrilpropan-1-amina (174 mg, 0,774 mmol) y la solución resultante se calentó nuevamente bajo irradiación de microondas a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 210 mg del intermediario *t*-butil éster, 102 mg de que se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 1,161 ml, 4,64 mmol) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite (17,8 mg). LCMS *m/z* = 454,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,54 (t, *J* = 7,39 Hz, 3H), 0,82-1,05 (m, 6H), 1,44 (bs, 2H), 1,56-1,78 (m, 4H), 3,17 (t, *J* = 7,96 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 5,81 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,43 (bs, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,20 Hz, 4H), 7,29-7,43 (m, 6H).

Ejemplo 1.103: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-*N*-fenilanilina.

En un recipiente de tres picos de 3 litros equipado con un agitador mecánico, se calentó una solución de 3-fluoroanilina (75 g, 675 mol), bromobenceno (73 ml, 690 mol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) (15 g, 18 mmol) en tolueno anhidro (1,3 L) que contenía terc-butóxido de sodio (130 g, 1,35 mol) a 105 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 80 °C y se desactivó mediante la adición gradual de la mezcla de reacción en agua helada (1 L). La capa acuosa se eliminó y se extrajo con un volumen adicional de tolueno (300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se pasaron a través de un tapón de sílice (1,3 kg), eluyendo con tolueno. El solvente se eliminó para proporcionar un aceite ámbar oscuro (86 g). LCMS *m/z* (%)

= 188,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,45 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (q, *J* = 7,5 Hz ,1H), 7,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H).

Etapa B: Preparación de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico.

Un recipiente de tres picos de 3 litros agitado mecánicamente bajo N_2, que contenía una solución de 3-fluoro-*N*-fenilanilina (86 g, 460 mmol) en 1,2 L de diclorometano, se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se agregó trifosgeno (150 g, 505 mmol). Se agregó por goteo una solución de piridina (52 ml, 640 mmol) en diclorometano (200 ml). La adición inicial resultó en un pico de temperatura de 25 °C después de que se habían agregado los primeros 10 ml durante 10 min. Se detuvo la adición y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h mientras se enfriaba a 5 °C. Se inició nuevamente la adición de la solución de piridina a un ritmo de 5 ml/min y la temperatura de reacción se mantuvo en 5-10 °C. Después de completarse la adición (aproximadamente 1 h) la reacción se había completado y se inactivó mediante la adición lenta de agua helada (500 g). Se controló la formación gaseosa de la inactivación ajustando la velocidad de agitación, ya que la descomposición fue en gran parte una función de la mezcla de las dos capas inmiscibles. El gas efluente se pasó a través una trampa de hidróxido de sodio al 20%, hasta que toda la evolución gaseosa cesó (aproximadamente 3 h). La capa acuosa se eliminó y se extrajo con 300 ml adicionales de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el solvente. El producto limpio se aisló fácilmente como un aceite viscoso rosado, que gradualmente se tornó un sólido rosado pálido al añadir cuentas de cristal. LCMS *m/z* (%) = 250,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,00-7,07 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de cloruro de 4-(dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)piridinio.

A una solución de cloruro 3-fluorofenil(fenil)carbámico (62,4 g, 250 mmol) en acetonitrilo (500 ml) en un recipiente de tres picos de 2 litros con agitación mecánica se agregó una solución de 4-dimetilaminopiridina (30,5 g, 250 mmol) en 500 ml de acetonitrilo. El recipiente se calentó gradualmente cuando empezó a producirse cristalización y se enfrió nuevamente a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante la noche, se enfrió a 10 °C en un baño de hielo y se filtró, se lavó con acetonitrilo frío (100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco fino (88,27 g). LCMS *m/z* = 336,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 3,29 (s, 6H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 3H), 8,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Etapa D: Preparación de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil-3-fluorofenil(fenil)carbamato.

234

Una suspensión de cloruro de 4-(dimetilamino)-1-((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)-piridinio (88,25 g, 237 mmol), (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (137 g, 950 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (29,0 g, 237 mmol) en acetonitrilo (1 L) se calentó a 53 °C durante 18 h. Al enfriarse, el solvente se eliminó y el residuo se recogió en acetato de isopropilo (500 ml) y HCl 1 N (500 ml), se calentó hasta suspender todos los sólidos y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio para eliminar las impurezas insolubles de bis-carbamato. El filtrado acuoso se eliminó y el filtrado orgánico se lavó con 500 ml adicionales de HCl 1 N seguido de agua (5 x 500 ml). Se agregó heptano (100 ml) a la fase orgánica, que se lavó adicionalmente con agua (2 x 500 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en acetato de isopropilo (100 ml) y se agregó heptano (300 ml). Se formaron gradualmente cristales durante 1 h, lo que formó un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se lavó con un 25% de acetato de isopropilo/heptano (100 ml). El filtrado se concentró a sequedad, el residuo caliente se recogió en un 25% de acetato de isopropilo/heptano (100 ml) y se filtró en caliente. Debido a que el filtrado se enfrió, precipitaron más sólidos que se recogieron por filtración y se combinaron con la primera partida. Este material aún contenía aproximadamente un 5% de subproducto de bis-carbamato que no se logró eliminar por filtración. El sólido se recogió en diclorometano (200 ml), se sometió a filtración de tapón de 1,6 kg de gel de sílice y se eluyó el bis-carbamato remanente con diclorometano y el producto con un 20% de acetato de etilo/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71 g). LCMS *m/z* = 358,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,91-0,98 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H).

Etapa E: Preparación de etil-2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato.

En un reactor de tres picos de 250 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de enfriamiento, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se colocó ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil-3-fluorofenil(fenil)carbamato (8 g, 22,38 mmol). Esto se disolvió en diclorometano (150 ml). La mezcla se enfrió y se agitó bien a 4 °C en isopropanol/baño de hielo. Se agregó diacetoxirhodio (0,5 g, 1,12 mmol). Después de completarse la adición, se disolvió diazoacetato de etilo (3,69 g, 32,34 mmol) en diclorometano (30 ml) y se la agregó a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y se observó el progreso de la reacción mediante LCMS. De acuerdo con la LCMS se agregó diazoacetato de etilo (0,63 g, 5,52 mmol), seguido de más diazoacetato de etilo (0,710 g, 6,22 mmol) que se disolvió por separado a 25°C en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C hasta que la LCMS indicó que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se diluyó con

agua (100 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite (35 g) para eliminar el catalizador. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio (15 g) y se filtró. El solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título como un aceite (9,9 g), que aún contenía una pequeña cantidad de diazoacetato de etilo y se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 444,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82-0,96 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,14 Hz, 1H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 4H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,07 Hz, 3H), 4,23 (q, J = 7,07 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 3H).

Etapa F: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

En un reactor de tres picos de 500 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de aceite de calentamiento, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se colocó etil-2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato (9,9 g, 22,32 mmol), que se disolvió en acetonitrilo (150 ml). Se agregó bromuro de litio (19,58 g, 225,00 mmol) a esta mezcla. Después de completarse la adición, se agregó trietilamina (6,84 g, 67,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Se observó el progreso de la reacción mediante LCMS. De acuerdo con la LCMS, el material de partida se consumió en 2 h. El solvente se eliminó y la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se hizo ácido con ácido clorhídrico (3 M, 7,8 ml). Los sólidos precipitados se filtraron y el sólido húmedo se disolvió en acetato de isopropilo (200 ml). La capa de acetato de isopropilo se secó sobre sulfato de magnesio (15 g), se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (9,2 g). LCMS m/z = 416,4 $[M+H]^+$; RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81-0,96 (m, 4H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 4H), 3,25 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H), 12,53 (bs, 1 H)

Etapa G: Preparación de sal de sodio del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético

En un reactor de tres picos de 500 ml equipado con un agitador, un termopar, un baño de aceite de calentamiento, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se colocó ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil) (fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (9,2 g, 22,83 mmol) y 2-propanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C (temperatura de baño), hasta que todo el ácido se disolvió completamente. A la solución anaranjada se agregó lentamente hidróxido de sodio (1 M, 22 ml, 22 mmol) manteniendo la temperatura en el entorno de los 25 °C. La sal de sodio se separó como cristales. La suspensión espesa se agitó a 25 °C durante 2 h y se enfrió en un baño de agua helada durante 40 min. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno de vacío a 40 °C durante la noche hasta que la mayoría del residuo de 2-

propanol se eliminó para proporcionar el compuesto del título (7,4 g). LCMS *m/z* = 416,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,19 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,93 (d, *J* = 5,94 Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H).

Ejemplo 1.104: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

A 5,0 g de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil 3-fluorofenil(fenil)carbamato se agregó tolueno (30 ml), 50% de NaOH (28 ml), bromuro de tetrabutilamonio (2,3 g) y bromoacetato de terc-butilo (10,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 7 h y se controló mediante LC-MS para proporcionar 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo. La mezcla se calentó 50-60 °C durante aproximadamente 4 horas y se controló mediante LC-MS para proporcionar ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 23). La mezcla se acidificó con HCl 12 N y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo se suspendió en alcohol isopropílico (20 ml). Finalmente, se agregaron un 50% hidróxido de sodio (~ 1 ml) y agua (4 ml) a 50-60 °C. La mezcla se agitó a 40-50 °C durante 1 h y enfriado a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con alcohol isopropílico (10 ml). El sólido se secó bajo presión reducida a 50 °C hasta proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 66%). LCMS *m/z* = 416,5 $[M-Na+H]^+$.

Ejemplo 1.105: Preparación de 4-cloro-*N*-fenilanilina.

Método 1.

Una solución de 4-cloroanilina (25,5 g, 200 mmol), bromobenceno (31,4 g, 200 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (4,9 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) que contenía terc-butóxido de sodio (38,4 g, 400 mmol) se sometió a reflujo bajo N_2 durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta que comenzó a solidificarse, se agregó agua (400 ml) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se pasó a través de un tapón de sílice eluyendo con tolueno. El solvente se eliminó para proporcionar un sólido rojizo ámbar claro (35,3 g). LCMS *m/z* = 204,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H).

Método 2.

Una solución de 4-bromoclorobenceno (38,3 g, 200 mmol), anilina (18,6 g, 200 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (4,9 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (500 ml) que contenía terc-butóxido de sodio (38,4 g, 400 mmol) se

sometió a reflujo bajo N_2 durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta que comenzó a solidificarse se agregó agua (400 ml) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con tolueno. El solvente se eliminó para proporcionar un sólido ámbar rojizo (37,2 g). LCMS *m/z* = 204,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz ,2H).

Ejemplo 1.106: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Método 1.

Etapa A: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo.

Se agregaron 4-cloro-*N*-fenilanilina (15,0 g, 73,6 mmol), fosfato de potasio tribásico, (polvo fino, 4,69 g, 22,1 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazol (13,14 g, 81 mmol) y acetonitrilo (75 ml) a una 500-ml, cubierto, un recipiente de reacción cilíndrico de cuatro picos equipado con un agitador mecánico y un condensador. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C bajo nitrógeno y se controló mediante HPLC. Después de aproximadamente 2,5 h la HPLC indicó > 98% de conversión del intermediario *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida. Después de aproximadamente 5,5 h se agregó una solución de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (37,2 g, 258 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 65 °C a la mezcla de reacción durante 20 min. La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante la noche. La HPLC indicó aproximadamente un 98% de conversión al producto necesario. La mezcla se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo (2 x 25 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida (40 °C, 32 torr) y se recogió 124,125 g de producto destilado. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y esta mezcla se concentró bajo presión reducida (40 °C, 32 torr) y se recogió 35,184 g de producto destilado. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche para proporcionar una pasta blanca. La mezcla se filtró, y la torta se lavó con un 25% de acetonitrilo/agua (2 x 75 ml). El sólido se secó en un horno de vacío hasta proporcionar un sólido blanco (22,271 g); 94,8% de pureza según el área pico de la HPLC. LCMS *m/z* = 374,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 4 H) 1,23 (dd, *J* = 6,22, 3,51 Hz, 1 H) 1,47 (dd, *J* = 6,32, 2,91 Hz, 1 H) 1,56 - 1,76 (m, 4 H) 3,20 (t, *J* = 5,78 Hz, 2 H) 3,92 (d, *J* = 6,13 Hz, 2 H) 4,33 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 5 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

En un recipiente de tres picos de 1 L equipado con un agitador superior se colocó ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil 4-clorofenil(fenil)carbamato (30 g), TBAB

238

(7,8 g) y tolueno (180 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó un 50% de NaOH (180 ml) seguido de la adición de bromoacetato de terc-butilo (17,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla se calentó 50-60 °C durante 4 h. La mezcla se neutralizó con HCl concentrado (300 ml). La mezcla se filtró y el filtrado resultante se separó en dos fases. La capa acuosa se extrajo con tolueno (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se evaporó el solvente. El residuo se hizo azeótropo con alcohol isopropílico (150 ml) para eliminar el tolueno restante. Se agregó alcohol isopropílico (150 ml) para disolver el residuo y a esta solución se agregó de solución de NaOH al 12,5% (17 ml) para proporcionar un pH de 7-8, el precipitado resultante se recogió por filtración y la torta de filtrado se disolvió en agua/acetona (280 ml; 1:1) a 55-60 °C. La solución se filtró, el filtrado se diluyó con acetona (320 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se filtró. La torta de filtrado se suspendió en acetonitrilo (400 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. La torta de filtrado se secó a 60-70 °C bajo presión reducida hasta proporcionar el producto deseado (21,1 g); > 99% de pureza según el área pico de la HPLC. LCMS *m/z* = 432,3 $[M-Na+H]^+$.

Método 2.

Etapa A: Preparación de 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo.

Un reactor revestido de vidrio de 50 litros equipado con agitación superior, control de temperatura de abrigo y una atmósfera de nitrógeno se cargó con (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol (3,97 kg) y acetonitrilo (12,71 kg). Se agitó el contenido del reactor a 130 rpm y se calentó hasta 63 °C durante 1,2 h para lograr la disolución. La mezcla se enfrió a < 40 °C y se filtró. El filtrado se almacenó en una damajuana. Se agregaron 4-cloro-*N*-fenilanilina (1,60 kg), K_3PO_4 (0,50 kg), CDI (1,41 kg) y acetonitrilo (6,29 kg) a un reactor revestido de vidrio de 50 litros equipado con agitación superior, control de temperatura de abrigo y una atmósfera de nitrógeno. Se agitó el contenido del reactor a 130 rpm y se calentó hasta 65 °C a 70 °C durante 3 h, luego de lo cual la conversión de la 4-cloro-*N*-fenilanilina a *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida era del 98,0% según el área pico de la HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 40 °C y se agregó la solución que se había preparado anteriormente de (1*r*,4*r*)-ciclohexano-1,4-diildimetanol en acetonitrilo a la mezcla. Se agitó el contenido del reactor a 130 rpm y se calentó a 65 a 70 °C durante 19 h, luego de lo cual se verificó que la conversión de la *N*-(4-clorofenil)-*N*-fenil-1*H*-imidazol-1-carboxamida a 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo era de un 98,0% según el área pico de la HPLC. Se filtró el contenido del reactor y la torta de filtrado se lavó con acetonitrilo (2,00 kg). El filtrado se transfirió de nuevo al reactor y se eliminó la mayor parte del acetonitrilo (18,48 kg) a 22 °C mediante destilación de vacío a 80 mm Hg. Se agregó agua

(5,34 kg) al reactor y 1,55 kg de mezcla de agua/acetonitrilo se eliminó mediante destilación al vacío a 29 °C y 70 mm Hg. Se agregó agua (5,34 kg) al reactor y el producto precipitó durante la adición. La mezcla resultante se agitó a 20 °C a 25 °C durante 13 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo acuoso en dos porciones (se disolvió 1,59 kg acetonitrilo en 6,00 kg de agua). El producto se secó bajo presión reducida a ≤60°C (hasta que la pérdida en el secado fue ≤2 p%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco mate (2,29 kg, 78% de rendimiento; 97% de pureza según el área pico de la HPLC.)

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Se agregaron 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metilo (1,70 kg), bromuro de tetrabutilamonio (0,44 kg) y tolueno (7,36 kg) a un reactor revestido de vidrio de 50 litros equipado con agitación superior, control de temperatura de abrigo y una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 20 °C. Se agregó a la solución resultante hidróxido de sodio acuoso al 50 p% (15,34 kg) y la temperatura de abrigo se fijó en 10 °C. Se agregó bromoacetato de terc-butilo (1,33 kg) lo suficientemente lento para mantener la mezcla de reacción agitada a 5-15 °C con cubierta de refrigeración para el reactor. La mezcla se agitó a 5-15 °C durante 8,1 h. La conversión del ((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil 4-clorofenil(fenil)carbamato a terc-butil 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato fue > 90,0% según el área pico de la HPLC. Se calentó el contenido del reactor a 50-60 °C durante 7,2 h. La conversión del (((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo a ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético fue > 90,0% según el área pico de la HPLC. El contenido del reactor se enfrió a 15 °C y se agregó a la mezcla ácido clorhídrico concentrado (18,87 kg) a una velocidad lo suficientemente baja para mantener la temperatura interna < 50 °C. La mezcla se filtró para eliminar el cloruro de sodio sólido del reactor. El filtrado se separó en dos fases y la fase orgánica se eliminó. La capa acuosa se extrajo con tolueno (4,55 kg). Las fases orgánicas se combinaron y la mezcla se destiló a 30 °C y 40 mm Hg para eliminar la mayor parte del tolueno. Se cargó IPA (6,75 kg) al reactor y la solución resultante se destiló a 28 °C y 40 mm Hg para eliminar solvente (5,05 kg). Se cargó IPA (6,68 kg) al reactor por segunda vez y la mezcla resultante se destiló al vacío a 37 °C y 40 mm Hg para eliminar solvente (4,98 kg). Se cargó IPA (6,77 kg) por tercera vez al reactor y se calentó el contenido del reactor hasta 40 °C. Se agregó hidróxido de sodio (12,5%, 0,87 kg) al reactor. La mezcla resultante tuvo un pH de 7, la mezcla se agitó a 155 rpm durante 2 h a 40 °C. El producto precipitó y el sólido se filtró. La torta de filtrado se lavó con IPA (3,01 kg). La torta de filtrado se transfirió a una reactor utilizando acetona (6,27 kg) y agua (7,95 kg) y la mezcla se calentó a 59 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y el filtrado se transfirió a un reactor. Se agregó acetona (15,82 kg) y

240

la mezcla se agitó durante 66 h a 20 °C. Se agitó adicionalmente el contenido del reactor a 0 °C durante 2 horas, se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetona (3,2 kg). La torta de filtrado se transfirió de nuevo al reactor con la ayuda de acetonitrilo (17,79 kg). Se agitó el contenido del reactor a 100 rpm y 20 °C durante 18,5 h. La suspensión se filtró y la torta se lavó con dos porciones de acetonitrilo (10,26 kg total). El sólido se secó a 65 °C a 70 °C bajo presión reducida durante 27 h y se tamizó a través de una malla de 1,18 mm. El producto se secó adicionalmente bajo presión reducida a ≤ 70 °C a un nivel de acetonitrilo de ≤ 2000 ppm, hasta proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco a blancuzco (0,65 kg, 32% de rendimiento; 98,8% de pureza según el área pico de la HPLC.)

Ejemplo 1.107: Preparación de hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Se agregó 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio en agua durante 3 días a 40 °C y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 12) mostró una pérdida de peso de aproximadamente un 13%, que indica que el compuesto es un hidrato. El modelo PXRD del hidrato se muestra en la figura 13.

Ejemplo 1.108: Preparación de hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Se suspendió 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio bruto (0,422 g) en agua (10 volúmenes) y se calentó hasta 85 °C (baño). El 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio no se disolvió. Se agregó etanol (8,5 volúmenes) y se formó una solución. La solución caliente se filtró, el solvato se cristalizó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45 °C durante la noche. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 14) mostró una pérdida de peso de aproximadamente un 4,3% lo que indicó que el compuesto es un monohidrato. El modelo PXRD se muestra en la figura 15.

Ejemplo 1.109: Preparación de solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio.

Se agregó $Mg(OAc)_2$ (solución acuosa, 2,13 M) a una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456 mg/ml) a temperatura ambiente para lograr una proporción de 1:2 de magnesio a ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. No se produjo precipitación por

241

lo que se dejó evaporar la solución a sequedad para producir un sólido cristalino. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 16) mostró una pérdida de peso de aproximadamente un 18,9% lo que indicó que el compuesto es un solvato. El modelo PXRD del solvato se muestra en la figura 17.

Ejemplo 1.110: Preparación de solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio.

Se agregó carbonato de potasio (solución acuosa, 2,19 M) a una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456 mg/ml) a temperatura ambiente para lograr una proporción 1:1 de potasio a ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. Se formó un precipitado después de ~15 min y el sólido se aisló por filtración. La TGA formó un termograma del compuesto del título (Figura 18) que mostró una pérdida de peso de aproximadamente un 2,0% por debajo de aproximadamente 93 °C y aproximadamente un 3,8% por debajo de aproximadamente 177 °C lo que indicó que el compuesto es un solvato. El modelo PXRD del solvato se muestra en la figura 19.

Ejemplo 1.111: Preparación de solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

Se agregó $Ca(OAc)_2$ (solución acuosa, 2,13 M) a una solución de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético en IPA (64,456 mg/ml) a temperatura ambiente para lograr una proporción de 1:2 de calcio a ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético. Se formó inmediatamente un precipitado blanco. El sólido se aisló por filtración. El termograma TGA del compuesto del título (Figura 20) mostró una pérdida de peso de aproximadamente un 8,2% lo que indicó que el compuesto es un solvato. El modelo PXRD del solvato se muestra en la figura 21.

Ejemplo 1.112: Preparación de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)etanosulfónico (Compuesto 99).

Método 1.

Se disolvió ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) en $SOCl_2$ (5,0 ml, 68,5 mmol) (se observó un burbujeo). La reacción se calentó a reflujo, se agitó durante 2 h y se concentró y secó durante la noche bajo presión reducida. El ((1*r*,4*r*)-4-((2-cloro-2-oxoetoxi)metil)ciclohexil)metil 4-clorofenil(fenil)carbamato resultante se disolvió en THF (2 ml) con calentamiento suave. A esto se agregó una solución de ácido 2-aminoetanosulfónico (0,113 g, 0,903 mmol) e hidróxido de

sodio (0,038 g, 0,938 mmol) en agua (0,6 ml). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70,1 mg, 18,35 %). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$: 538,2, se encontró: LCMS *m/z* = 539,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H) 1,37-1,52 (m, 2H) 1,52-1,62 (m, *J* = 7,83 Hz, 2H) 1,67-1,77 (m, 2H) 2,54 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H) 3,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H) 3,37 (q, *J* = 5,81 Hz, 2H) 3,76 (s, 2H) 3,90 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,34 (m, 5H) 7,35-7,48 (m, 4H) 7,91 (bs, 1H).

Método 2.

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (5 ml) y H_2O (2,5 ml), se agregó hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (16,87 mg, 0,11 mmol) seguido de ácido 2-aminoetanosulfónico (13,79 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó con $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$: 538,2, se encontró: LCMS *m/z* = 539,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,73-1,85 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,4Hz, 2H), 3,36 (m, 2H),3,72 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,2Hz, 2H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,85 (br, 1H).

Ejemplo 1.113: Preparación de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido)acético (Compuesto 100).

Se disolvió ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)acético (0,30 g, 0,695 mmol) en $SOCl_2$ (5,0 ml, 68,5 mmol) (se observó un burbujeo). La reacción se calentó a reflujo, se agitó durante 2 h, se concentró y secó durante la noche bajo presión reducida. El 4-clorofenil(fenil)carbamato de ((1*r*,4*r*)-4-((2-cloro-2-oxoetoxi)metil)ciclohexil)metilo resultante se disolvió en THF (2 ml) con calentamiento suave. Se agregó a la solución resultante una solución de glicina (0,052 g, 0,688 mmol) e hidróxido de sodio (0,030 g, 0,757 mmol) en agua (0,6 ml). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,0 mg, 5,88 %). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$: 488,2, se encontró: LCMS *m/z* = 489,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H) 1,40-1,53 (m, 2H) 1,55-1,63 (m, 2H) 1,69-1,80 (m, 2H) 3,25 (d, *J* =

6,57 Hz, 2H) 3,78 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 3,84 (s, 2H) 3,90 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 5H) 7,34-7,46 (m, 4H) 7,80 (bs, *J* = 5,81, 5,81 Hz, 1H).

Ejemplo 1.114: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-hidroxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 98).

Etapa A: Preparación de terc-butil(4-yodofenoxi)dimetilsilano.

Se disolvió 4-yodofenol (1,0 g, 4,55 mmol) en diclorometano (5 ml). Se agregaron cloruro de terc-butildimetilsililo (0,685 g, 4,55 mmol) e imidazol (0,309 g, 4,55 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía (0-10% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,45 g, 94 %).

Etapa B: Preparación de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-clorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo.

Se disolvieron 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (2,4 g, 9,29 mmol) y 4-clorofenilisocianato (1,712 g, 11,15 mmol) en diclorometano (20 ml). Después se agregó piridina (1,503 ml, 18,58 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un light sólido amarillo (1,45 g, 36,4 %).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-hidroxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético.

Se calentaron 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4 clorofenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de terc-butilo (100 mg, 0,243 mmol), terc-butil(4-yodofenoxi)dimetilsilano (81 mg, 0,243 mmol), fosfato de potasio (103 mg, 0,486 mmol), yoduro de cobre (I) (23,12 mg, 0,121 mmol) y trans-1,2-diaminociclohexano (29,2 µL, 0,243 mmol) en dioxano (1,6 ml) a 150 °C durante 5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de $MgSO_4$, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc/hexanos). El material purificado se disolvió en HCl (4 M en dioxano; 0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa (30-85% MeOH/H_2O, 30 min).

Ejemplo 1.115: Ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (Compuesto 22).

A un recipiente de tres picos de 1 L equipado con un agitador superior se agregó

((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)metil 4-clorofenil(fenil)carbamato (30 g), TBAB (7,8 g) y tolueno (150 ml). Se agregó bromoacetato de terc-butilo (17,8 ml) a la solución resultante. La mezcla se enfrió a 5-10 °C antes de añadir lentamente un 50% de hidróxido de sodio (180 ml). La mezcla se agitó a 3-10 °C durante 7 h, se dejó reposar a 18-24 °C durante la noche y se calentó a 45-50 °C durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl conc. (~260 ml) hasta un pH de 2. La mezcla se filtró y el filtrado se transfirió a un embudo separador. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo once nuevamente con tolueno (30 ml). La capa combinada de tolueno se evaporó a un aceite. Se agregó un 25% de acetona acuosa al aceite (90 ml) y solución al 12,5% de hidróxido de sodio (14 ml). El sólido resultante se filtró y la torta de filtrado se volvió a cristalizar de agua (60 ml) y acetona (300 ml). El material recristalizado se suspendió en agua (100 ml) y se agregó HCl 2 N (30 ml) a pH 3. La mezcla se dejó en agitación durante la noche. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se volvió a suspender en agua (150 ml). La mezcla se agitó y se filtró y la torta de filtrado se secó a 65 °C en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19,33 g, HPLC de pureza: 97,4% en peso). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82-0,99 (m, 4H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,52-1,80 (m, 4H), 3,26 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,39-7,50 (m, 4H), 12,51 (bs, 1H).

Ejemplo 2: Ensayo de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF®) para medición de cAMP directa.

Se analizaron los compuestos en busca de agonistas del receptor de prostaciclina humana (PGI2) utilizando el ensayo HTRF® para la medición de cAMP directa (Gabriel *et al.*, ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) y células CHO-K1 recombinantes transfectadas establemente con receptor de prostaciclina humana. Se obtuvieron células CHO-K1 de ATCC® (Manassas, VA; Catálogo # CCL-61). Se detectó un agonista del receptor de prostaciclina en el ensayo HTRF® para la medición de cAMP directa como un compuesto que aumentó la concentración de cAMP. El ensayo HTRF® también se utilizó para determinar los valores EC_{50} de los agonistas del receptor de prostaciclina.

Principio del ensayo: El kit de ensayo HTRF® se compró a Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; Catálogo # 62AM4PEC). El ensayo HTRF® que proporciona el kit es un inmunoensayo competitivo entre cAMP endógeno producido por las células CHO-K1 y el rastreador cAMP marcado con el tinte d2. La unión del rastreador se visualiza mediante un anticuerpo monoclonal anti-cAMP marcado con criptato. La señal específica (es decir, transferencia de energía de resonancia fluorescente, FRET) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP no marcado en el estándar o muestra.

Curva estándar: Se calculó la proporción de fluorescencia (665 nm/620 nm) de los estándares (0,17 a 712 nM cAMP) incluidas en el ensayo y se utilizó para generar una curva

estándar cAMP de conformidad con las instrucciones del fabricante del kit. Se calculó la proporción de fluorescencia de las muestras (compuesto de prueba o tampón de compuesto) y se utilizó para deducir las concentraciones cAMP respectivas mediante una referencia a la curva de cAMP estándar.

Configuración del ensayo: El ensayo HTRF® se realizó utilizando un protocolo en dos etapas de conformidad esencialmente con las instrucciones del fabricante del kit, en 20 µL del volumen total por pocillo en el formato de placas de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; catálogo # 6008280). Se transfirieron a cada uno de los pocillos experimentales 3.000 células recombinantes CHO-K1 en 5 µL de tampón de ensayo (tampón fosfato salino que contiene cloruro de calcio y cloruro de magnesio (Invitrogen, Carlsbad, CA; catálogo # 14040) complementado con IBMX (100 µM) y rolipram (10 µM) (inhibidores de fosfodiesterasa; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; catálogo # I5879 y catálogo # R6520, respectivamente) y un 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA) fracción V (Sigma-Aldrich; catálogo # A3059)), seguido del compuesto de prueba en 5 µL de tampón de ensayo ó 5 µL de tampón de ensayo. Luego se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 h. Después se agregó a cada pocillo 5 µL de conjugado cAMP-d2 en tampón de lisis y 5 µL de conjugado de criptato en tampón de lisis de conformidad con las instrucciones del fabricante del kit. Se incubó más la placa a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se leyó la placa del ensayo.

Lectura del ensayo: La lectura HTRF® se logró utilizando un lector de microplaca PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

En la Tabla B se muestran ciertos compuestos de la presente invención y sus correspondientes valores de actividad.

TABLA B

Compuesto No.	receptor de PGI2 humano EC_{50} (nM) (HTRF®)
6	61,09
35	56,89
55	5,14
71	19,10

Otros compuestos de la invención tuvieron valores de actividad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 2,7 nM y aproximadamente 2,65 µM en este ensayo.

Ejemplo 3: Prueba de inhibición de agregación de plaquetas humanas

Se centrifugó sangre recogida de seres humanos voluntarios sanos en una solución de citrato de trisodio acuoso a 150 g durante 15 min y la capa superior se recuperó para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). Se centrifugó la sangre residual a 3.000 g durante 10 min y se

recogió el supernadante como en plaquetas pobres en plasma (PPP). La concentración de plaquetas en el PRP se determinó utilizando el contador de partículas Beckman Coulter serie Z (Beckman, Fullerton,CA) y se ajustó a 250.000 plaquetas/μL utilizando PPP. Se preincubaron 480 μL de PRP a 37 °C y se agitó a 1200 rpm con 10 μL de solución de compuesto de prueba acuosa durante 1 min antes de la inducción de la agregación agregando 10 μL de solución de difosfato de adenosina acuoso (ADP) para ajustar la concentración final de ADP en el PRP a 1 x 10^{-5} M. Se determinó la amplitud máxima de respuesta de agregación dentro de 3 min y se la midió por triplicado utilizando el agregómetro 490 modelo Chronolog (Chrono-log Corp, Havertown, PA). El porcentaje de inhibición de agregación se calculó a partir de la disminución máxima en la densidad óptica de la muestra de control (adición de agua en lugar de la solución del compuesto de prueba) y de las muestras que contienen compuesto de prueba. El compuesto de prueba se agregó para ajustar la concentración final en el intervalo de 10^{-9} a 10^{-4} M, y los valores IC_{50} se determinaron mediante el porcentaje de inhibición de la agregación en cada concentración. Los resultados se muestran en la Tabla C.

TABLA C

No. de compuesto	PRP IC_{50} (nM) humano
2	73
30	210
50	12,6
88	70

Otros compuestos de la invención tuvieron valores de actividad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 10,5 nM y aproximadamente 1,59 μM en este ensayo.

Es evidente que los compuestos de la presente invención inhiben marcadamente la agregación de plaquetas en el PRP humano.

Ejemplo 4: Modelo de rata de hipertensión arterial pulmonar

Animales: Se alojaron ratas Wistar macho (100-150 g al comienzo del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) a razón de dos por jaula y se las mantuvo en una instalación de humedad (40-60%) y temperatura (20-22 °C) controladas en un ciclo de 12 h:12 h de luz/oscuridad (las luces se encendían a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange CA, dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó que las ratas se habituaran a la instalación para animales durante una semana antes de las pruebas.

Modelo de monocrotalina de rata: El modelo de monocrotalina de rata (MCT) es un modelo estándar y ampliamente aceptado de hipertensión arterial pulmonar. El MCT induce daño endotelial pulmonar agudo asociado a la inflamación vascular pulmonar. A continuación, proliferan las células de músculo liso de la arteria pulmonar, que obstruyen pequeños vasos

pulmonares y provocan la hipertensión arterial pulmonar severa incluida la hipertrofia ventricular derecha. (Ver, por ejemplo., Schermuly *et al.*, Circ. Res., 2004, 94:1101-1108.)

Se le administró a las ratas de forma aleatoria una única inyección subcutánea ya sea de 60 mg/kg MCT (Sigma, St. Louis, MO) o de un 0,9% de solución salina (simulación) y se les asignó recibir una administración oral de un 20% de hidroxipropil beta-ciclodextrina (vehículo) o compuesto de prueba (30 mg/kg; Figuras **7** y **8**). Se utilizaron 10-11 ratas por grupo de tratamiento. 24 horas después de la administración de MCT, se administró compuesto de prueba o vehículo mediante alimentación forzada oral, dos veces al día durante 21 días consecutivos. El día 22 se midieron los pesos de las cámaras cardíacas. Se anestesiaron las ratas con pentobarbital intraperitoneal (50 mg/kg), se abrió la cavidad torácica y se extirpó el corazón. Se diseccionó el ventrículo derecho del tabique y el ventrículo izquierdo y se pesaron ambas partes. Se calculó la proporción del peso ventricular derecho (RV) con respecto al peso del ventrículo izquierdo más el tabique (LV + S) (esta proporción se indica como "RV/(LV + S)" en las figuras **7** y **8**) como un índice de la respuesta hipertrófica a la hipertensión arterial pulmonar inducida y, por lo tanto, como un índice de la eficacia terapéutica de un compuesto de prueba para la hipertensión arterial pulmonar.

Al inspeccionar las figuras **7** y **8** se puede apreciar que la administración oral de los compuestos **23** y **22** inhibió la respuesta hipertrófica a la hipertensión arterial pulmonar inducida y, por lo tanto, es evidente la eficacia terapéutica ante la hipertensión arterial pulmonar.

Ejemplo 5: Difracción de rayos X en polvo

Se recogió información de la difracción de rayos X en polvo (PXRD) en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente Cu establecida a 45 kV y 40mA, un filtro de Ni para retirar la radiación Cu Kβ y un detector X^1 Celerator. El instrumento fue calibrado por el vendedor utilizando un estándar de polvo de silicio NIST # 640c. La calibración resultó estar correcta cuando se la probó con el estándar de difracción de ángulo bajo NIST #675. Se prepararon las muestras para el barrido PXRD colocando varios miligramos del compuesto tal como está en un portamuestras y alisándolas lo máximo posible presionando el gramaje del papel sobre la muestra con un objeto plano. Se analizaron las muestras utilizando una etapa de rotación de muestras. Los barridos cubrieron el intervalo de 5 a 40 °2θ. Se utilizó un modo de barrido continuo con una dimensión de etapa de 0,0170 °2θ. La información de difracción se vio y analizó con el software X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el software X'Pert HighScore Software, versión 1.0b. En la figura 9 se muestra el patrón PXRD de la forma cristalina de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio. En la figura 13 se muestra el patrón PXRD para el hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio. En la figura 15 se

muestra el patrón PXRD para el hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio. En la figura 17 se muestra el patrón PXRD para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio. En la figura 19 s muestra el patrón PXRD para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio. En la figura 21 se muestra el patrón PXRD para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

Ejemplo 6: Calorimetría diferencial de barrido.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en instrumentos TA, Inc. DSC Q1000 o Q2000 a 10 °C/min. El instrumento fue calibrado por el vendedor a esta velocidad de barrido para la temperatura y la energía utilizando el punto de fusión y la entalpía de fusión de un estándar de indio. Se prepararon las muestras calculando la tara de una tapa de recipiente de muestras junto con un fondo de recipiente de muestras en una balanza Mettler Toledo MX5. La muestra se colocó en el fondo del recipiente de muestras para el cual se calculó la tara. La tapa del recipiente de muestras se ajusta estrechamente al fondo del recipiente de muestras. Se volvieron a pesar la muestra y el recipiente para conseguir el peso de la muestra. Los eventos térmicos (por ejemplo, temperatura de inicio, entalpía de fusión) se calculan utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Build 4.1.0.16. En la figura 11 se muestra el termograma DSC para la forma cristalina del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetato de sodio superpuesto con el rastro TGA.

Ejemplo 7: Análisis gravimétrico térmico.

El análisis gravimétrico térmico (TGA) se realizó en TGA Q500 o Q5000, de instrumentos TA, Inc. El instrumento fue calibrado por el vendedor a 10°C/min para la temperatura utilizando el punto de curie de un estándar ferromagnético. La balanza se calibra con un peso estándar. La muestra se colocó en un recipiente de muestras abierto, para el cual previamente se calculó su tara en la balanza TGA. Los eventos térmicos como la pérdida de peso se calculan utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Build 4.1.0.16. En la figura 11 se muestra el termograma TGA para la forma cristalina del sodio 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato superpuesto con el rastro DSC. En la figura 12 se muestra el termograma TGA para el hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio. En la figura 14 se muestra el termograma TGA para el hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio. En la figura 16 se muestra el termograma TGA para un solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-

fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio. En la figura 18 se muestra el termograma TGA para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio. La figura 20 muestra el termograma TGA para el solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

Ejemplo 8: Sorción de vapor dinámico (DVS).

Se midió la higroscopicidad utilizando un analizador de sorción – humedad dinámico, VTI Corporation, SGA-100. La muestra se colocó tal como está en un portamuestras cuya tara se calculó en la balanza VTI. Se corrió una etapa de secado a 40 °C y ~1% RH durante 60 a 120 min. Las condiciones isotérmicas son 25 °C con etapas de un 20% RH de un 10% RH hasta un 90% RH y nuevamente a un 10% RH. Se verificó el peso cada 2 min. Antes de continuar con la siguiente etapa se requiere un cambio de peso de un porcentaje de <0,01% en 20 min ó 2 h, cualquiera sea que ocurra primero. En la figura 10 se muestra el perfil DVS para la forma cristalina del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Ejemplo 9: Comparación entre especies del metabolismo de hepatocito del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

Se descongelaron todos los hepatocitos crioconservados y se los diluyó a una densidad celular deseada (1×10^6 células/ml) de conformidad con los lineamientos del proveedor (Xenotech) utilizando el kit de aislamiento de hepatocitos. Se determinó la viabilidad celular mediante exclusión de azul de tripano utilizando un hemacitómetro. Una mezcla de incubación típica contenía hepatocitos humanos, de macaco cangrejero, perro beagle o rata Sprague-Dawley (200.000 células/199 µL) en pocillos designados de una placa de 48 pocillos que contienen medio de incubación (medio Waymouth libre de rojo de fenol). Se incubó la placa con la mezcla de incubación a 37 °C, 5% de CO_2, durante 5 min antes de comenzar la reacción con 1 µL de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio (sal de sodio del compuesto **22**) (100 µM de concentración final). Se preparó una placa de incubación para cada punto de tiempo (es decir, 0, 60, 120, y 240 min) preparándose las muestras por duplicado. Las incubaciones se realizaron a 37 °C, 5% de CO_2 y un 100% de humedad relativa en una incubadora. En cada punto, se retiró una placa de incubación de la incubadora y se finalizó la reacción agregando 400 µL de acetonitrilo que contiene un estándar interno. Para el punto de tiempo del min 0, se mantuvieron las reacciones en hielo antes de agregar sal de sodio del compuesto **22**. Después de 5 min en hielo, la mezcla de reacción se finalizó agregando 400 µL de acetonitrilo que contenía un estándar interno. Se transfirieron los sobrenadantes a tiras de tubos con tapa marcados, que se sometieron a vibración durante 3 min y luego a

250

ultrasonido durante otros 3 min. Se centrifugaron las muestras durante 10 min a 4.000 rpm y se utilizaron los sobrenadantes para la identificación de metabolito.

Se identificaron en los hepatocitos dos metabolitos principales de la sal de sodio del compuesto **22**. El conjugado de taurina (compuesto **99**) se detectó en seres humanos, macacos, perros y ratas. El conjugado de glicina (compuesto **100**) se detectó solamente en seres humanos y monos.

Se utilizó la fragmentación MS/MS para identificar los metabolitos. La identidad del conjugado de taurina del compuesto **22** se confirmó mediante la característica *m/z* = pico 202, correspondiente al grupo (4-clorofenil)(fenil)amino y el *m/z* = pico 290, correspondiente al grupo (4-((2-oxo-2-(2-sulfonatoetilamino)etoxi)metil)ciclohexil)metilo. Ver la figura **22**. La identidad del conjugado de glicina del compuesto **22** se confirmó mediante la característica, *m/z* = 487 coherente con una adición de una porción de glicina. Además, el patrón de fragmentación también mostró la característica *m/z* = pico 202, la cual indicaba que la porción del grupo (4-clorofenil)(fenil)amino estaba intacta. Ver figura **23**.

Ejemplo 10: Metabolismo in vivo del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio en ratas.

Se dosificó por vía intravenosa (IV) a tres ratas Sprague-Dawley macho con un conducto biliar canulado a 2,00 mg/kg. Además de las muestras de plasma, se recogieron bilis y orina de 0 a 48 horas después de la dosis.

El ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acetamido)etanosulfónico (el conjugado de taurina del compuesto **22**) (compuesto **99**) es un metabolito principal de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio en ratas. El conjugado de taurina del compuesto **22** se observó en la bilis pero no se observó en la orina.

Ejemplo 11: Farmacocinética en ratas después de una administración oral de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) etanosulfónico (compuesto 99).

Se administró a las ratas Sprague-Dawley machos (N = 3) una dosis oral de 1,25 mg/kg (PO) de ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil) metoxi)acetamido)etanosulfónico (el conjugado taurino del compuesto **22**) (compuesto **99**) formulado en un 20% de hidroxipropil ciclodextrina (HPCD) y dosificado a 1,00 ml/kg. Las muestras de sangre se obtuvieron de 0,100 a 21,0 h después de la dosis para las mediciones de concentración del fármaco en el plasma. Los niveles en plasma del conjugado de taurina del compuesto **22** y ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto **22**) se determinaron

utilizando un método selectivo LC/MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron utilizando análisis farmacocinéticos no compartimentales.

El conjugado de taurina del compuesto **22** mostró una exposición mínima y se convirtió en compuesto **22** después de una dosis oral de 1,25 mg/kg en ratas. Las vidas medias de la fase terminal ($T_{½}$) del compuesto **22** y el conjugado de taurina del compuesto **22** fueron de 3,51 y 3,24 h, respectivamente. El C_{max} del compuesto **22** y el conjugado de taurina del compuesto **22** fueron de 0,214 µg/ml a 2,67 h y 0,00193 µg/ml a 3,33 h, respectivamente. Los valores AUC_{last} del compuesto **22** y el conjugado de taurina del compuesto **22** fueron 0,935 y 0,0119 h·µg/ml, respectivamente. Ver figura **24**.

El tiempo de T_{max} (3 h) para el conjugado de taurina del compuesto **22** fue extendido en comparación con el T_{max} (1,5 h) después de una dosis oral de 10 mg/kg del compuesto **22**. Ver figura **25**.

De estos datos resulta evidente que el conjugado de taurina del compuesto **22** puede actuar como un profármaco del compuesto **22**.

Ejemplo 12: Estudio de compatibilidad y solubilidad de excipiente del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto 22) y del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio (sal de sodio del compuesto 22).

Se midió la solubilidad del ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acético (compuesto **22**) y del 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio (sal de sodio del compuesto **22**) en varios excipientes. Los resultados del estudio de solubilidad se presentan en la siguiente tabla.

Solventes	Solubilidad (mg/ml)	
	Sal de sodio del compuesto 22	Compuesto 22
Aceite de maíz	<0,10	0,93
Aceite de cártamo	<0,10	0,82
Labrasol	12,98	54,1
Cremophor RH 40	7,82	44,8
Imwitor 742	16,20	37,4
TPGS 1000	2,55	35,0
Gelucire 44/14	1,61	43,4
PEG400	4,85	44,6
Lauroglycol 90	0,26	46,6
PEG6000	<10	> 20

252

Gelucire 50/13	<10	> 20

Como se puede apreciar en la tabla anterior, se observó que el compuesto **22** generalmente fue más soluble que la sal de sodio del compuesto **22** en el excipiente evaluado.

Se evaluó la estabilidad del compuesto **22** en tres de los excipientes. Las soluciones del compuesto **22** en Cremophor RH 40, Imwitor 742 y TPGS 1000 no mostraron una degradación observable o pérdida del ensayo API después de cuatro semanas en un recipiente de vidrio a 50 °C.

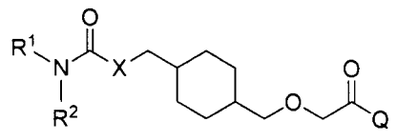
Basado en parte en la información de estabilidad y solubilidad presente, es evidente que el compuesto **22** es apropiado para la formulación en medio líquido.

Los entendidos en la técnica reconocerán que se pueden realizar varias modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones a los ejemplos ilustrativos que se establecen en la presente, sin apartarse del espíritu de la invención y, por lo tanto, se los considera dentro del alcance de la invención. Todos los documentos a los que se hizo referencia anteriormente, incluidos, aunque no taxativamente, las publicaciones impresas y provisionales y las solicitudes de patente regulares, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO PARA ESTUDIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD CONFORMADO POR UN JUEGO DE 85 REIVINDICACIONES

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(XIIIa)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, metilo, fenilo, pirazinilo, piridinilo y tiazolilo; donde metilo, fenilo, pirazinilo, piridinilo y tiazolilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

255

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, metilo, fenilo, *n*-propilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, donde R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metilo y fluoro.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, donde R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

y R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es O.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es NR^3.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es H.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es alquiloC_1-C_6.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es metilo.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es OH.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

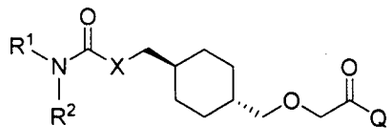
15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q se selecciona de: 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q se selecciona de: (*S*)-1-carboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino, (*S*)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, (*S*)-1,2-dicarboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino, (*S*)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, (*S*)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, (1*S*,2*S*)-1-carboxi-2-metilbutilamino, (*S*)-1-carboxi-3-metilbutilamino, (*S*)-

5-amino-1-carboxipentilamino, (*S*)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, (*S*)-1-carboxi-2-feniletilamino, (*S*)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (*S*)-1-carboxi-2-hidroxietilamino, (1*S*,2*R*)-1-carboxi-2-hidroxipropilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y (*S*)-1-carboxi-2-metilpropilamino.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es carboximetilamino.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIc)

donde:

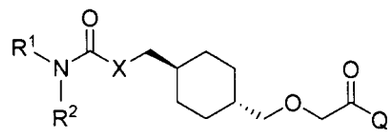
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIc)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

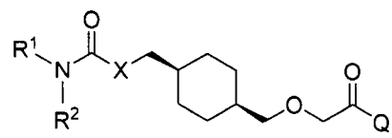
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

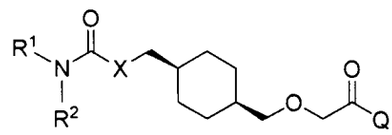
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

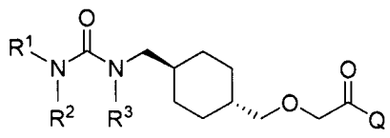
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIg)

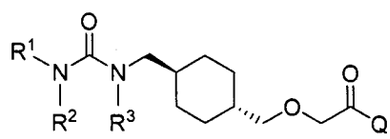
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIg)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-

264

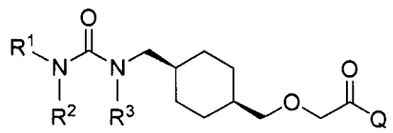
metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIi)

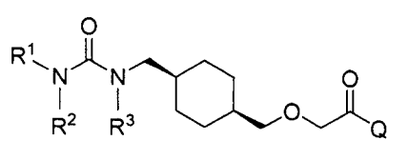
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIi)

262

donde:

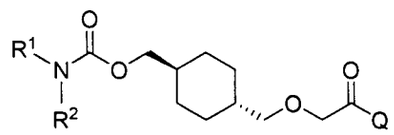
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



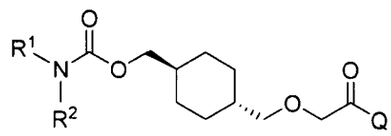
(XIIIk)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIk)

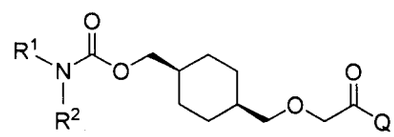
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIm)

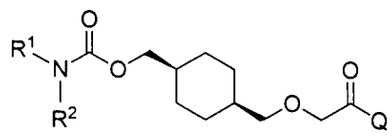
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-

carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIm)

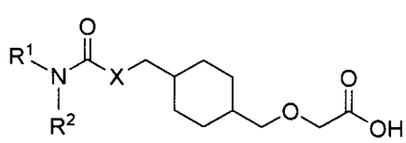
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(Ia)

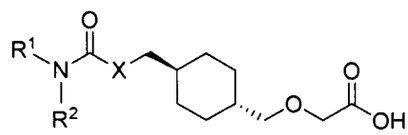
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

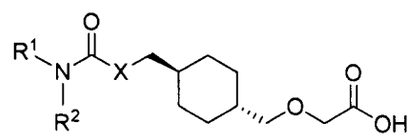
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo,

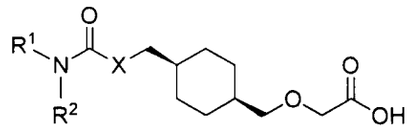
5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

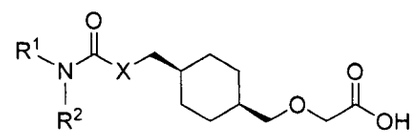
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-

267

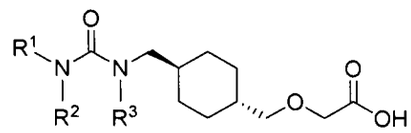
metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



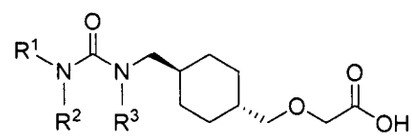
(Ig)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(Ig)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-

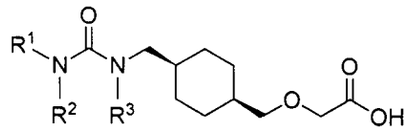
268

metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



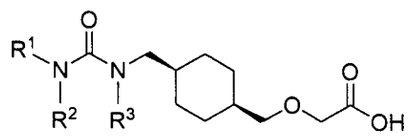
(**Ii**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(**Ii**)

donde:

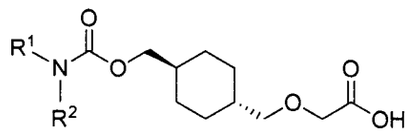
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo,

5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

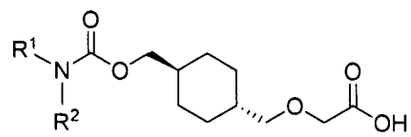


(**Ik**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ik**)

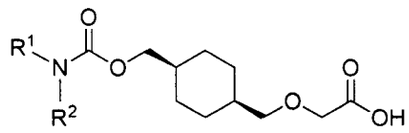
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-

metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

41. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Im**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

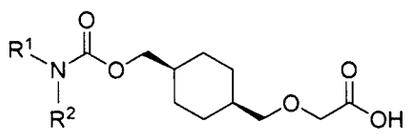


(**Im**)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Im**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Im**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; y

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

43. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidrilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metil-3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-clorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-*p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *p*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *m*-tolilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-metoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

2 ácido -(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-5-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-3-metilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiofen-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorofenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético; y

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

44. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoxifenil)-3-fenilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

45. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

46. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

47. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

48. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

49. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

50. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

51. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

52. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil) ciclohexil)metoxi) acético.

53. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) etanosulfónico.

54. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) acético.

55. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de las siguientes sales y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

56. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

57. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de esta:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

58. Un solvato o hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes solvatos e hidratos:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

isopropanol solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

59. Un hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que es:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

60. Un hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que es:

hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

61. Una forma cristalina de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio.

62. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 61 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la figura 9.

63. La forma cristalina de conformidad con la reivindicación 61 ó 62 que tiene un perfil de sorción de vapor dinámico esencialmente como se muestra en la figura 10.

64. La forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 63 que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial como se muestra en la figura 11.

65. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

66. Un método para modular la actividad de un receptor de PG12 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

67. Un método para agonizar un receptor de PG12 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

68. Un método para el tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PG12 en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

69. Un método para el tratamiento de la PAH en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

71. Un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un individuo, que comprende

administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65.

72. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PG12.

73. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para agonizar la actividad de un receptor de PG12.

74. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno provocado por un receptor de PGI2.

75. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de PAH.

76. El uso de conformidad con la reivindicación 75, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

77. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

78. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición

farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

79. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para modular la actividad de un receptor de PG12.

80. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para agonizar un receptor de PG12.

81. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PG12.

82. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método para el tratamiento de la PAH.

83. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 82, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

84. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 65, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

85. Un proceso para preparar una composición que comprende mezclar: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, una sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52 a 57, un hidrato o solvato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61 a 64; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

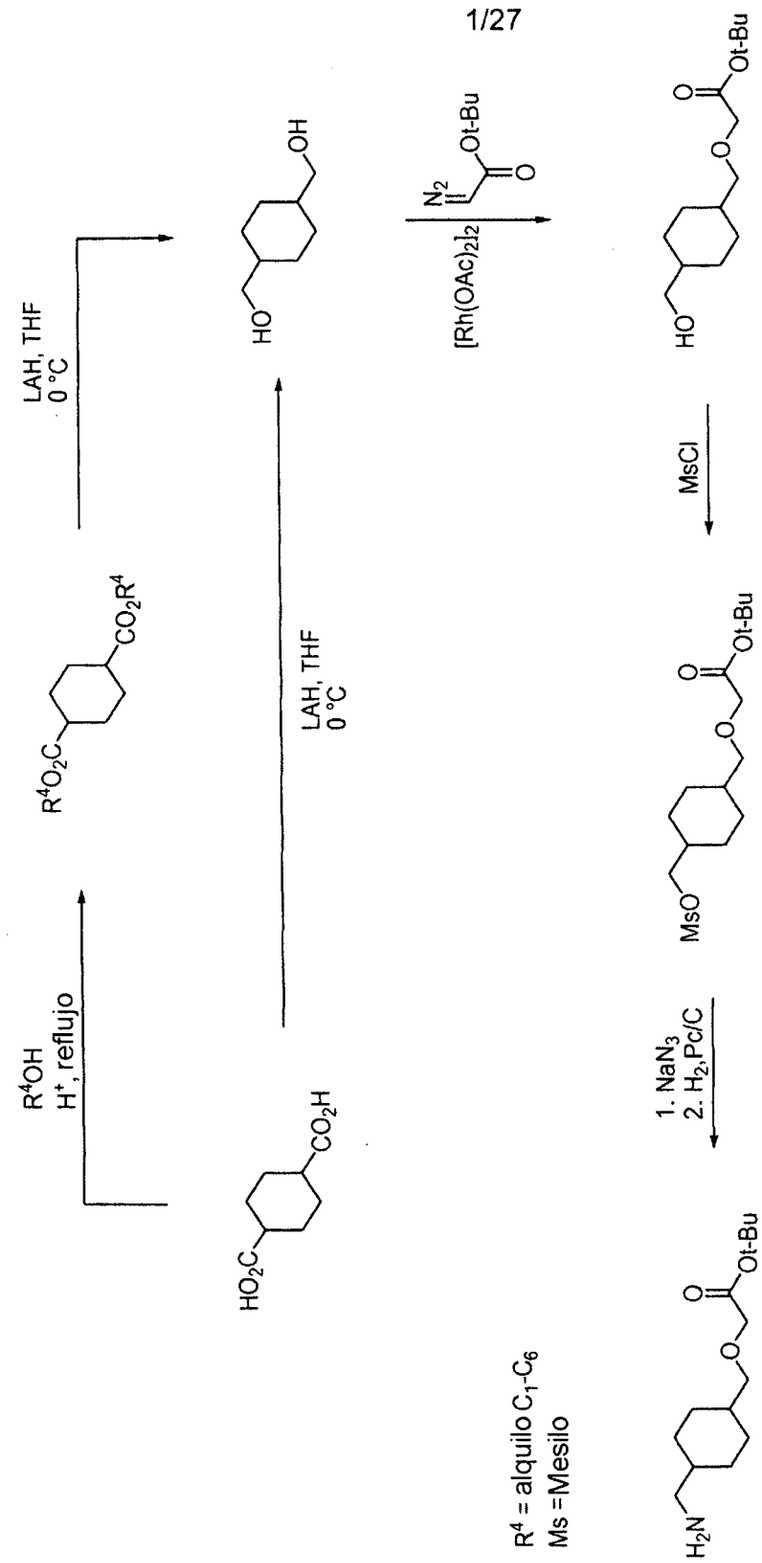

LAH, THF
0 °C
R4OH
H+, reflujo
LAH, THF
0 °C
[Rh(OAc)2]2
MsCl
1. NaN3
2. H2,Pc/C
R4 = alquilo C1-C6
Ms =Mesilo

Figura 1

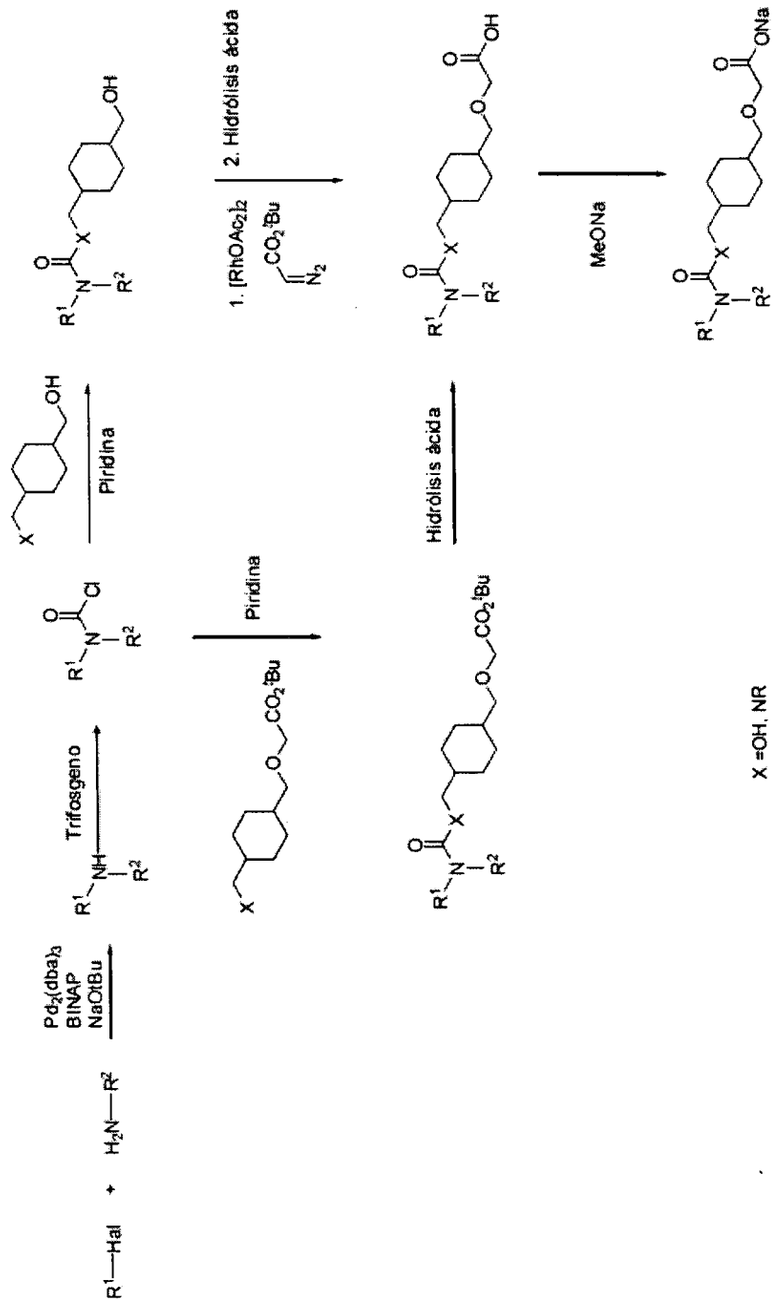

R1—Hal + H2N—R2
Pd2(dba)3
BINAP
NaOtBu
Trifosgeno
Piridina
Piridina
Hidrólisis ácida
1. [RhOAc2]2
2. Hidrólisis ácida
MeONa
X =OH, NR

Figura 3

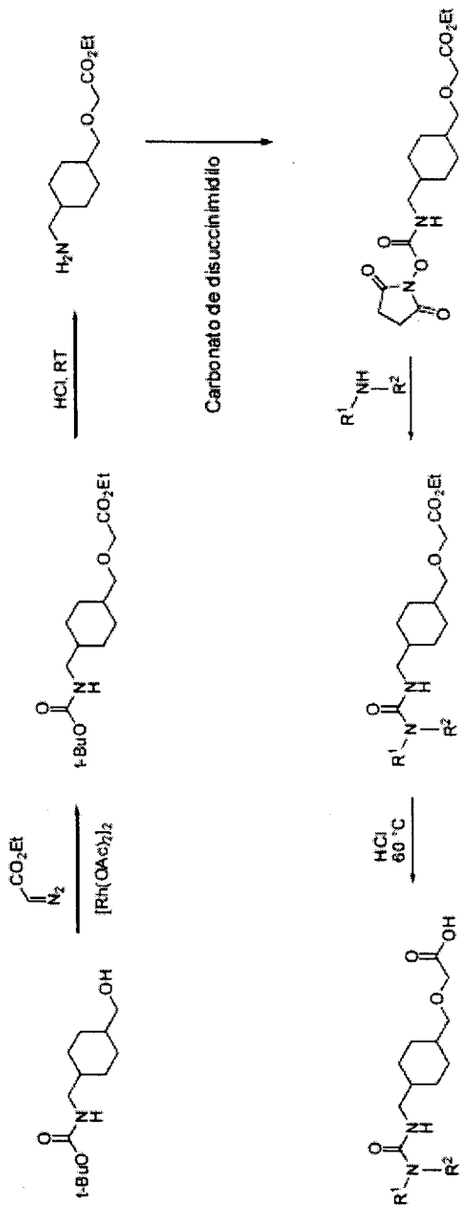

HCl, RT
Carbonato de disuccinimidilo
CO2Et
CO2Et
H2N
t-BuO
[Rh(OAc)2]2
HCl
60 °C
OH
R1
R2
NH

Figura 6

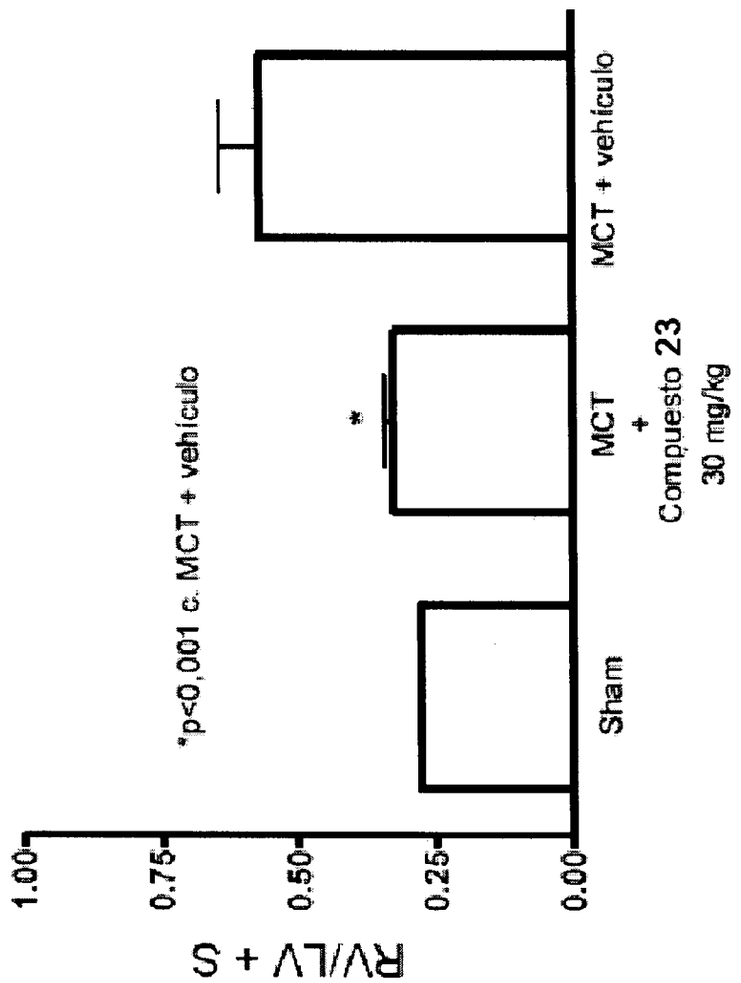

RV/LV + S
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
*p<0,001 c. MCT + vehículo
*
Sham
MCT
+
Compuesto 23
30 mg/kg
MCT + vehículo

Figura 7

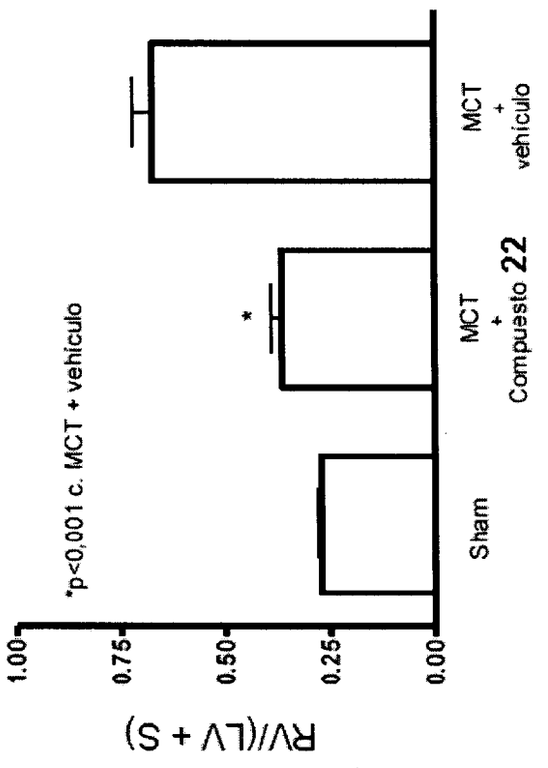

RV/(LV + S)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
*p<0,001 c. MCT + vehículo
*
Sham
MCT + Compuesto 22 30 mg/kg
MCT + vehículo

Figura 8

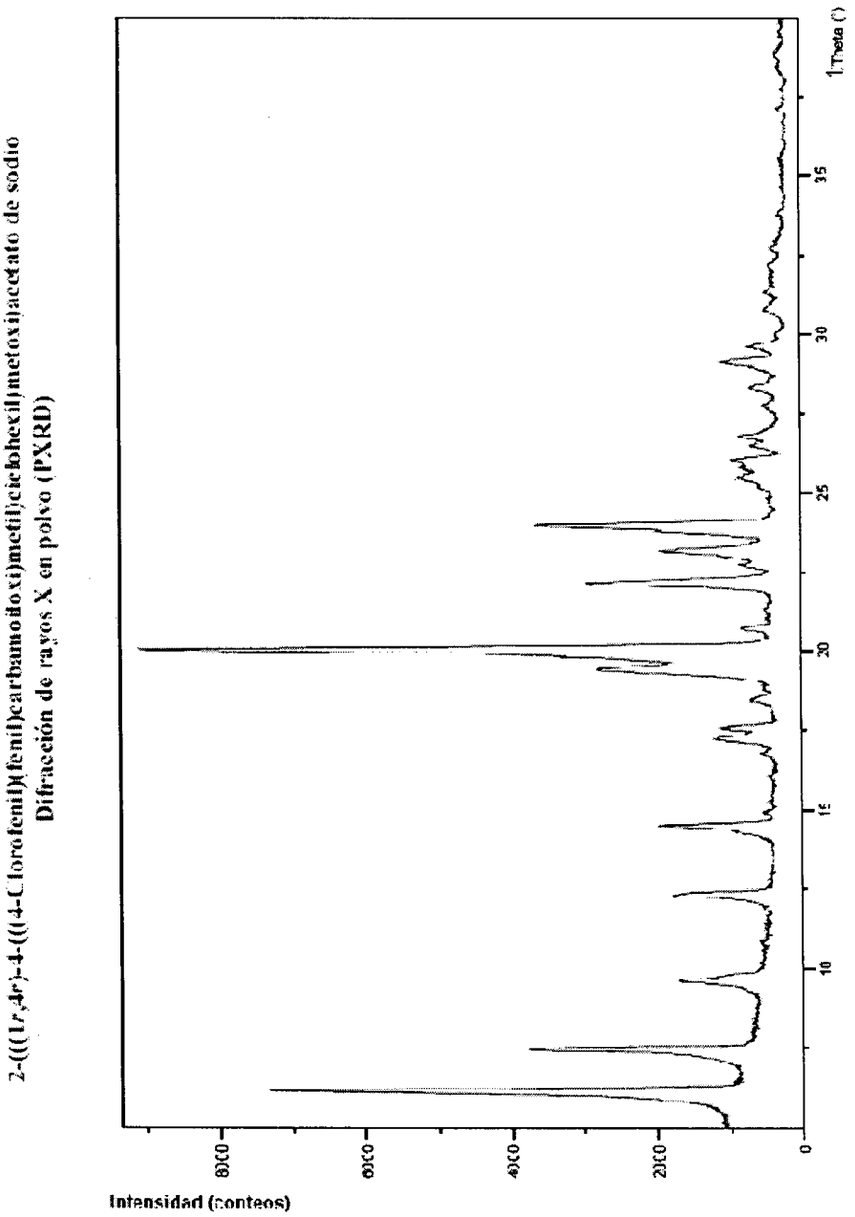

2-(((1r,4r)-4-((4-Clorotenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)
Intensidad (conteos)
0
2000
4000
6000
8000
5
10
15
20
25
30
35
1-Theta (°)

Figura 9

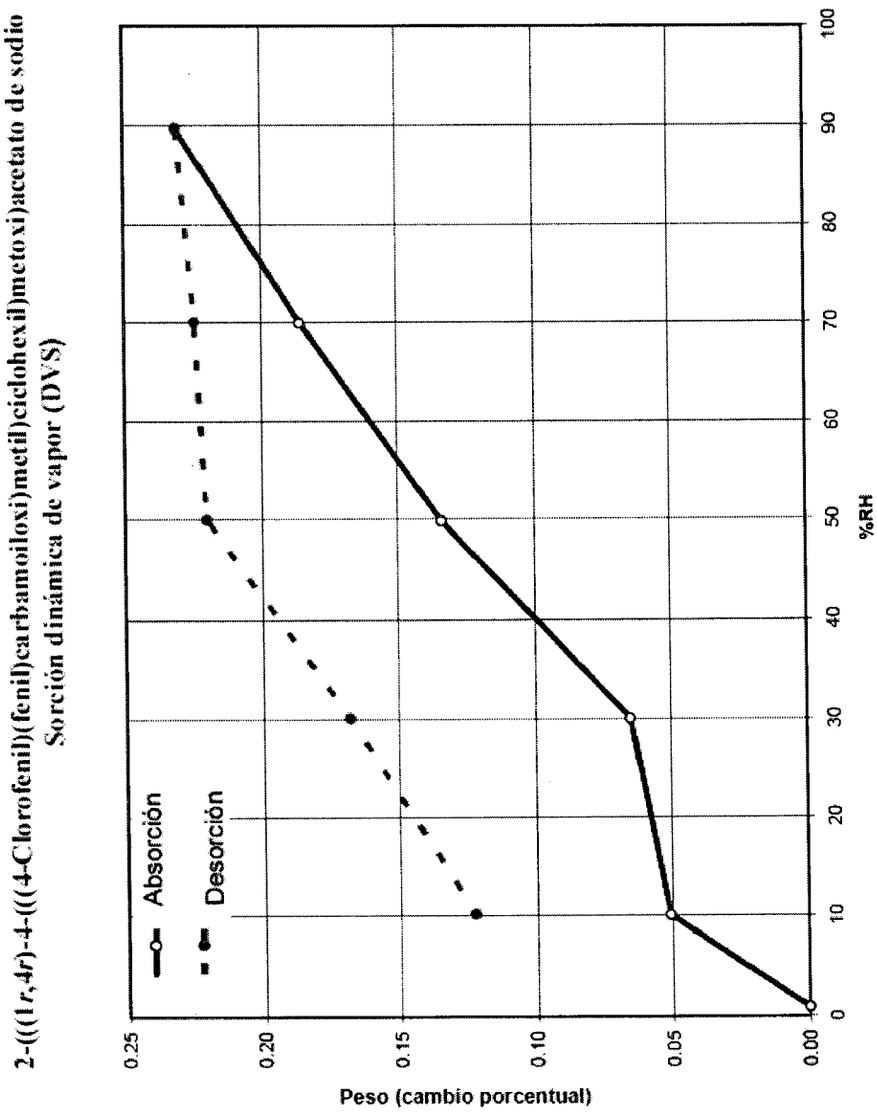

2-(((1r,4r)-4-((4-Clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Sorción dinámica de vapor (DVS)
Absorción
Desorción
Peso (cambio porcentual)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
%RH
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Figura 10

2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-Clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Calorimetría por barrido digital (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

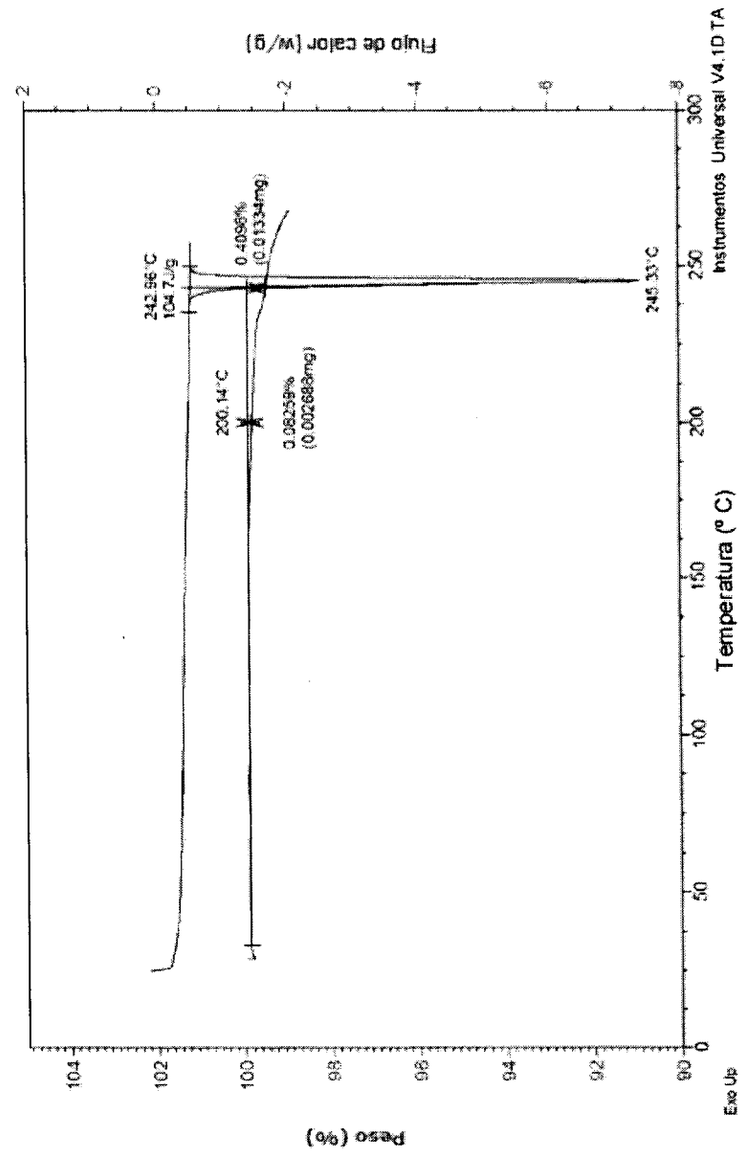


Figura 11

297

Hidrato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-Clorofenil)(fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Análisis termogravimétrico (TGA)

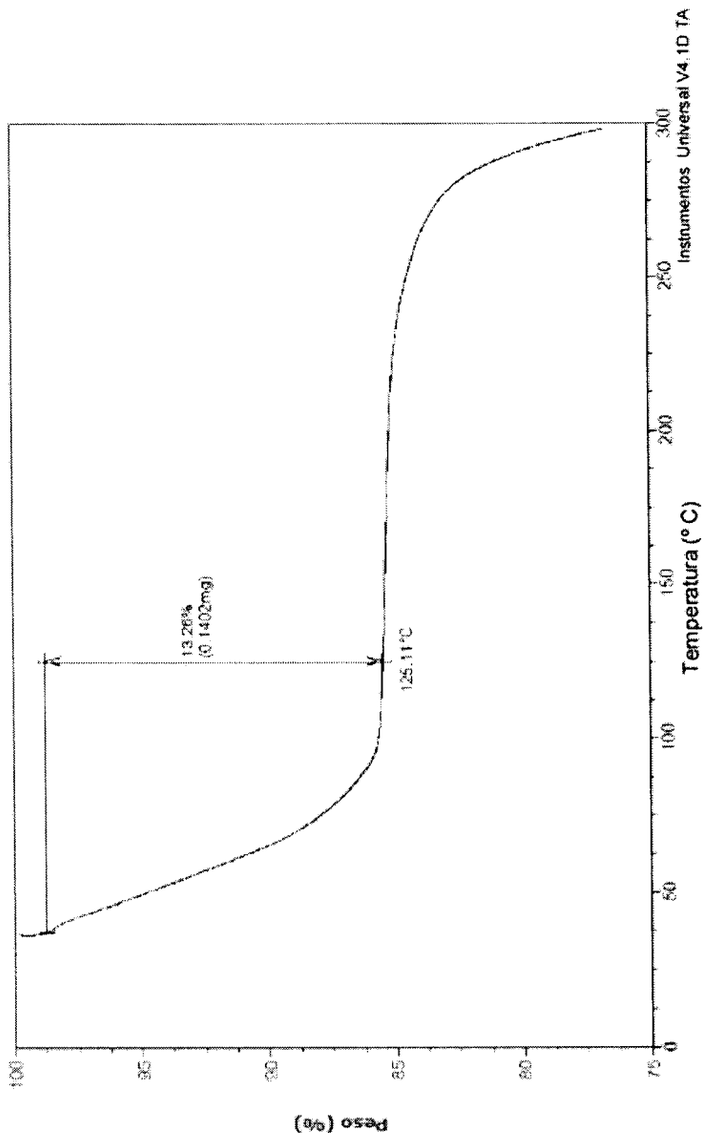


Figura 12

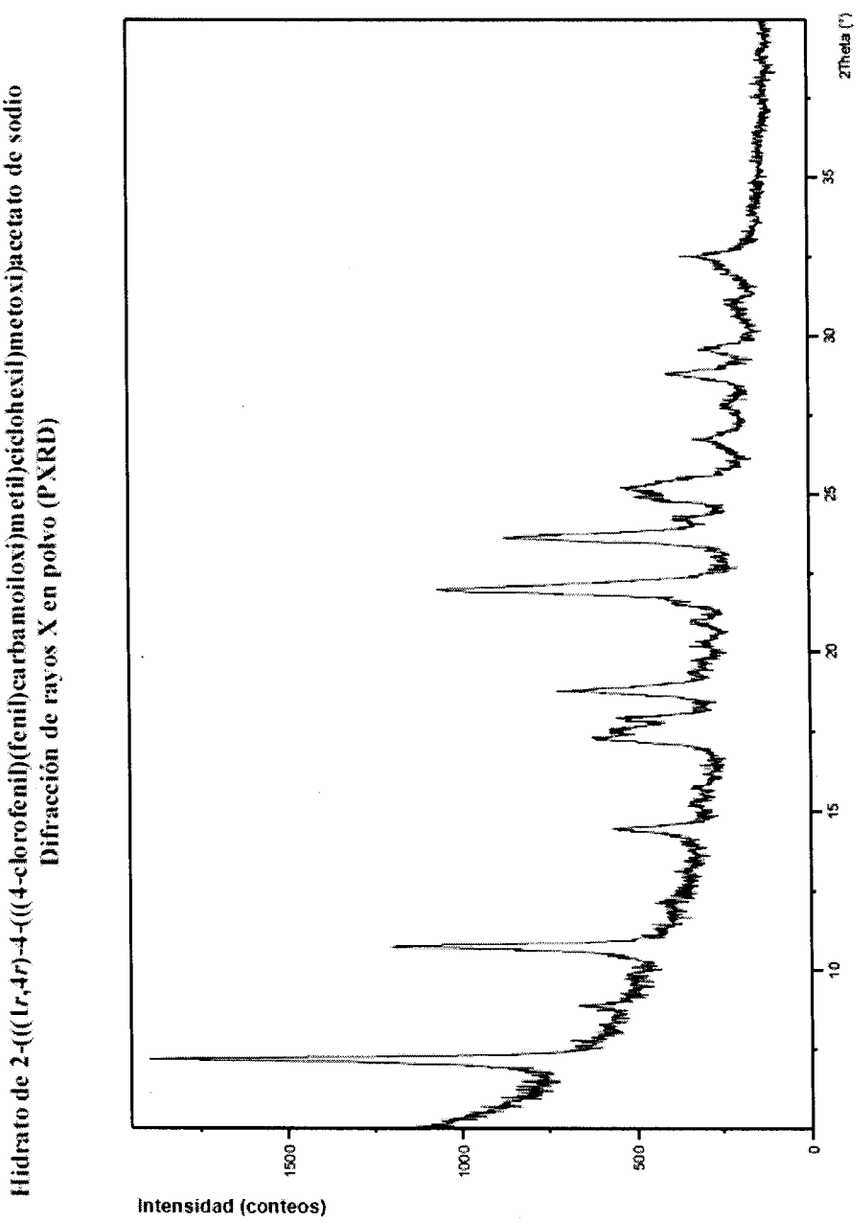

Hidrato de 2-(((1r,4r)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)
Intensidad (conteos)
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Figura 13

Hidrato 2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio
Análisis termogravimétrico (TGA)

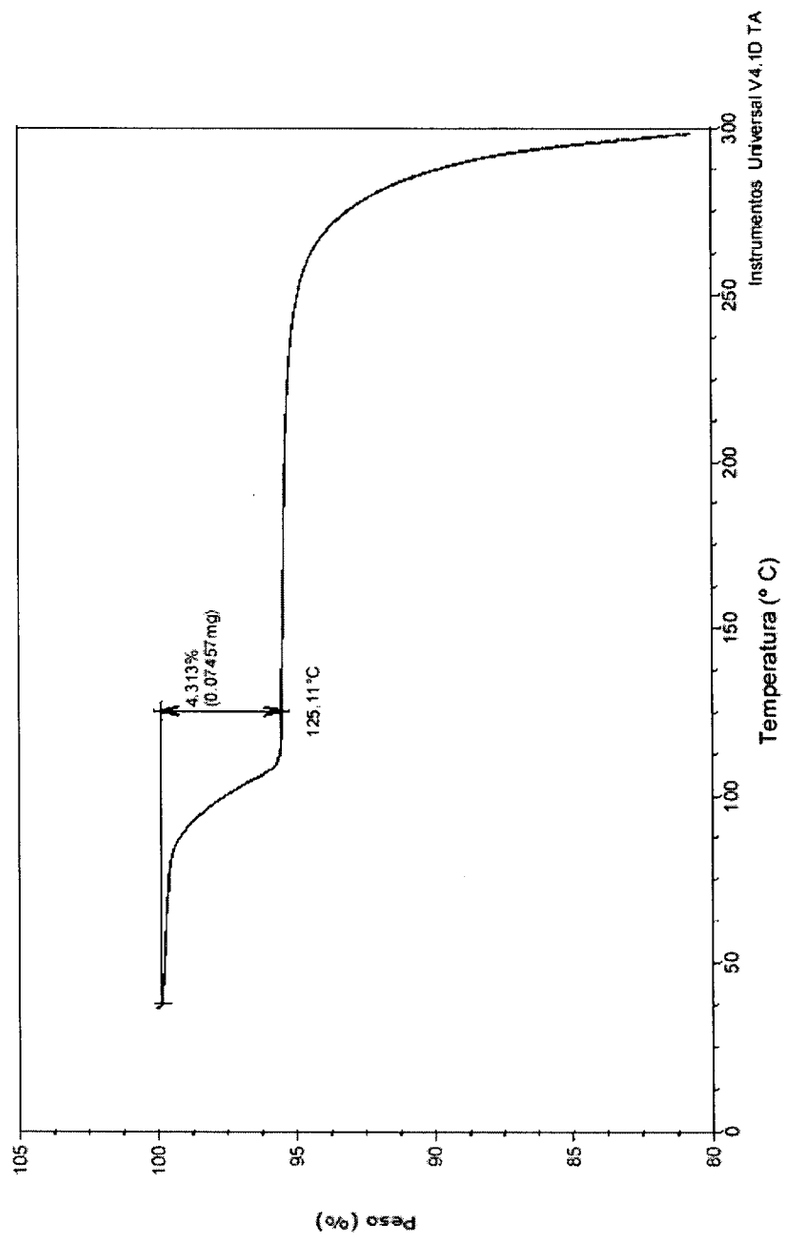


Figura 14

300

Hidrato de sodio 2-(((1r,4r)-4-((((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)oxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

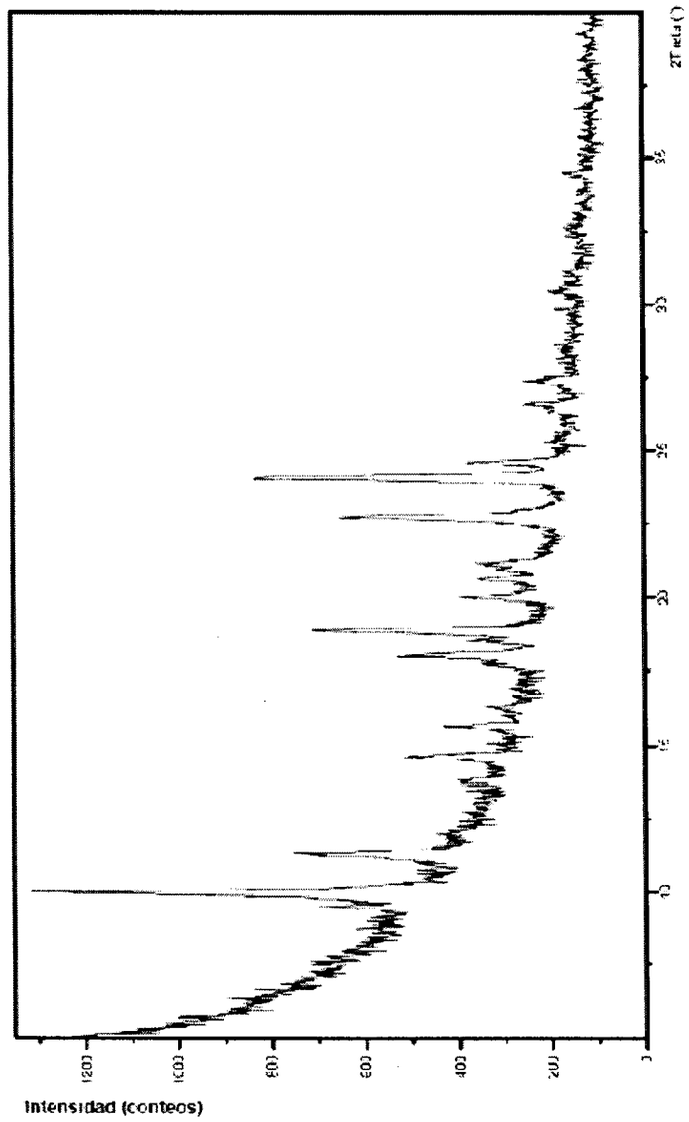


Figura 15

Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio
Análisis termogravimétrico (TGA)

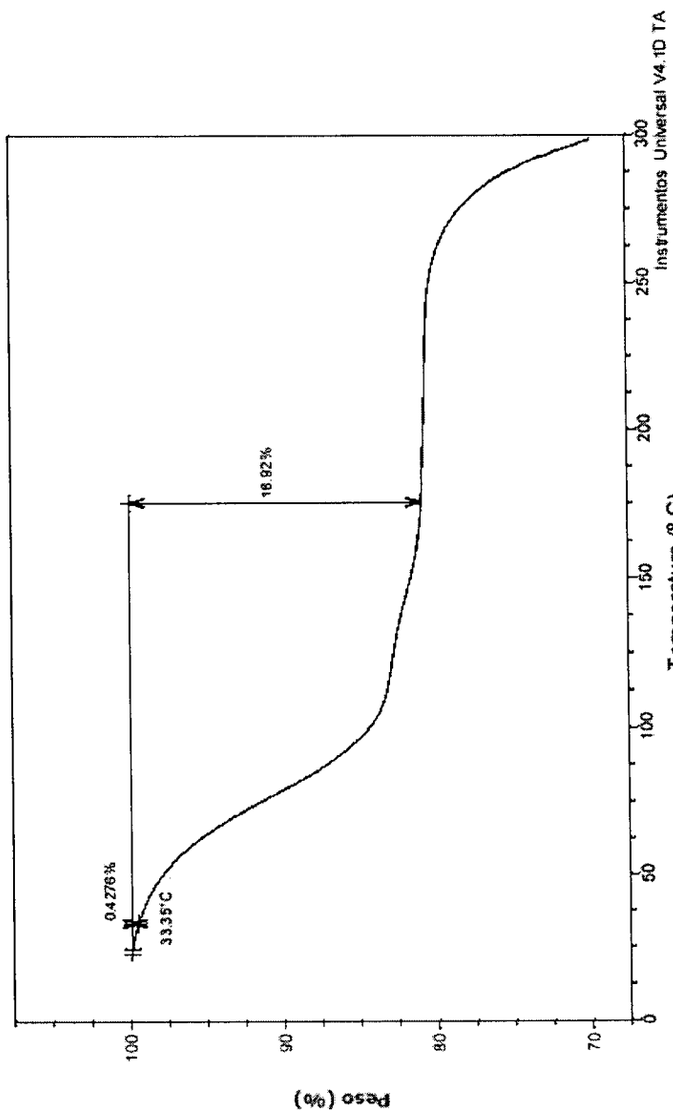


Figura 16

Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

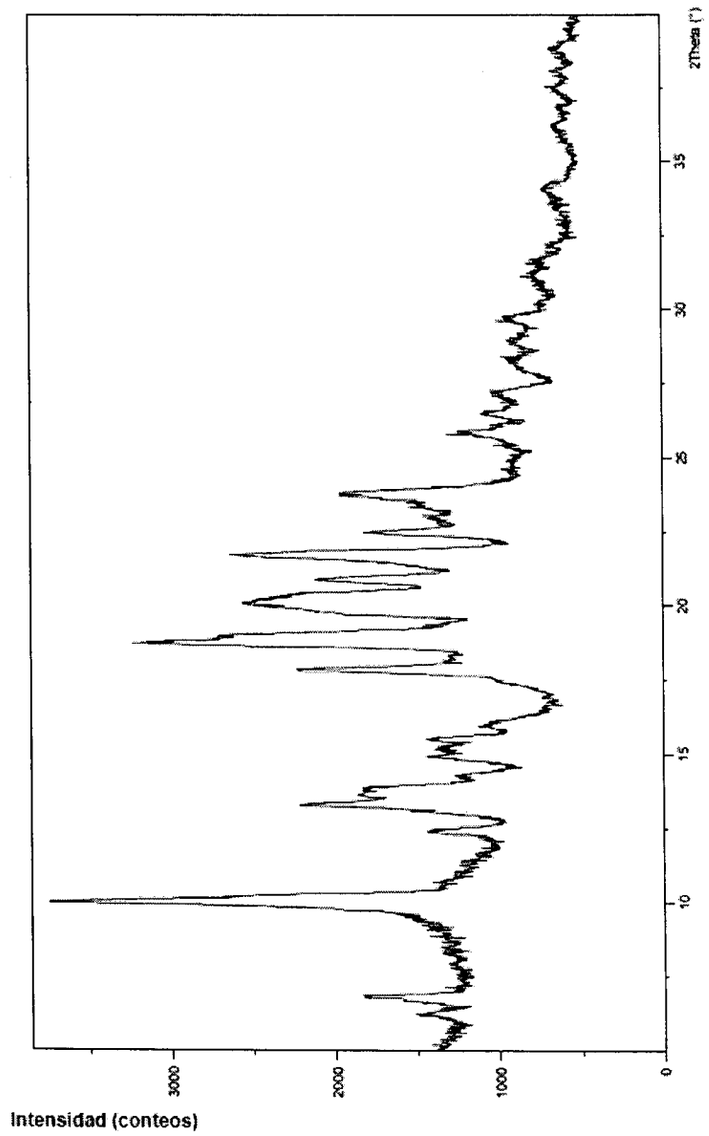


Figura 17

Solvato de 2-(((1*r*,4*r*)-4-((((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio
Análisis termogravimétrico (TGA

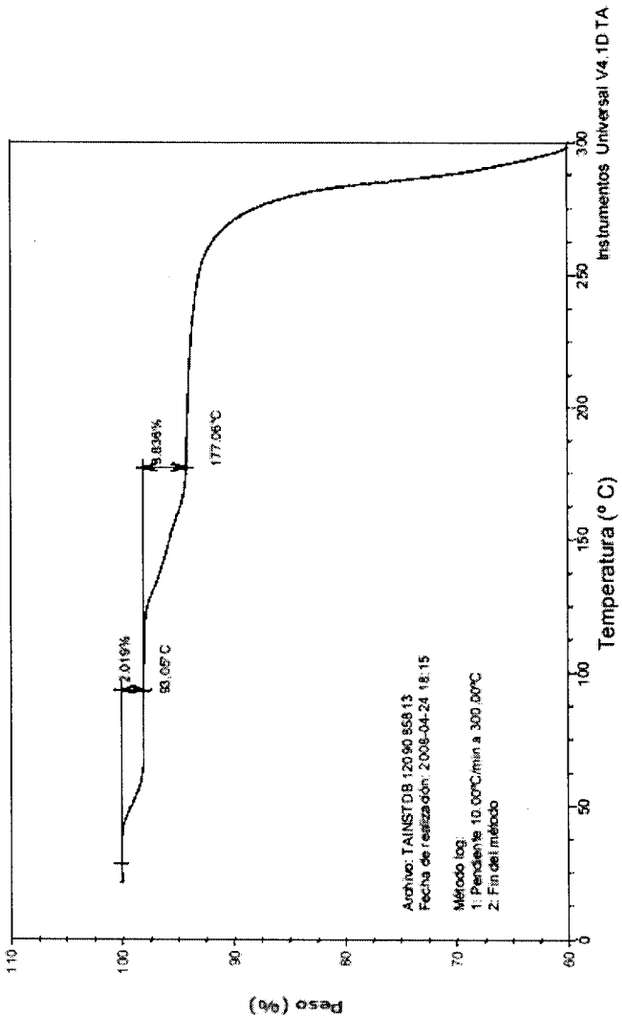


Figura 18

Solvato de 2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)oxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

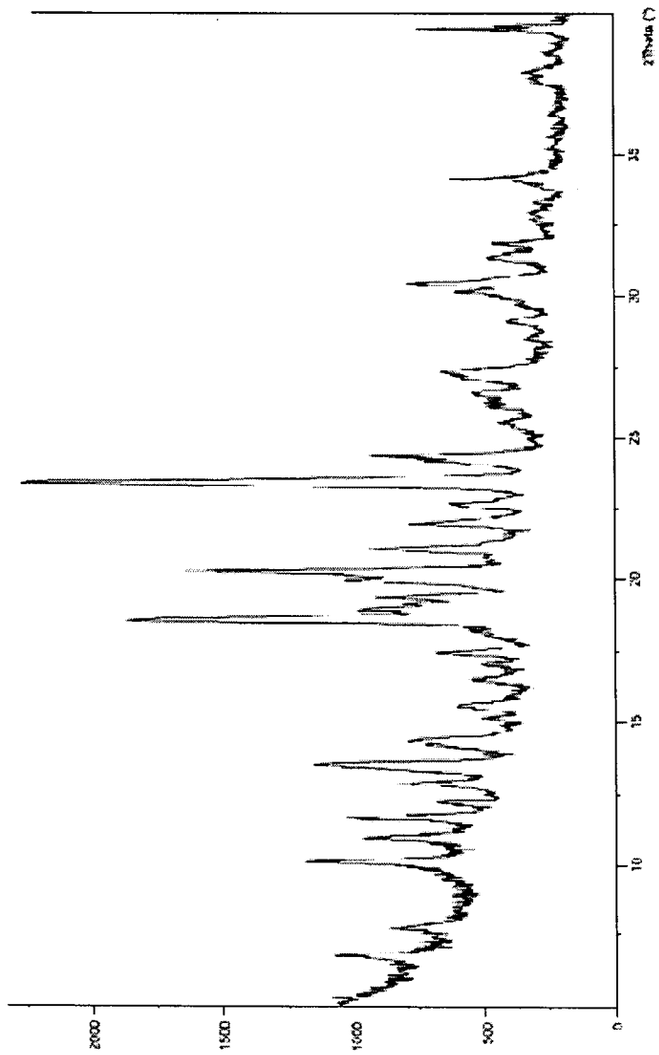


Figura 19

Solvato de 2-(((1r,4r)-4-((3-fluorofenil)(fenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio

Análisis termogravimétrico (TGA)

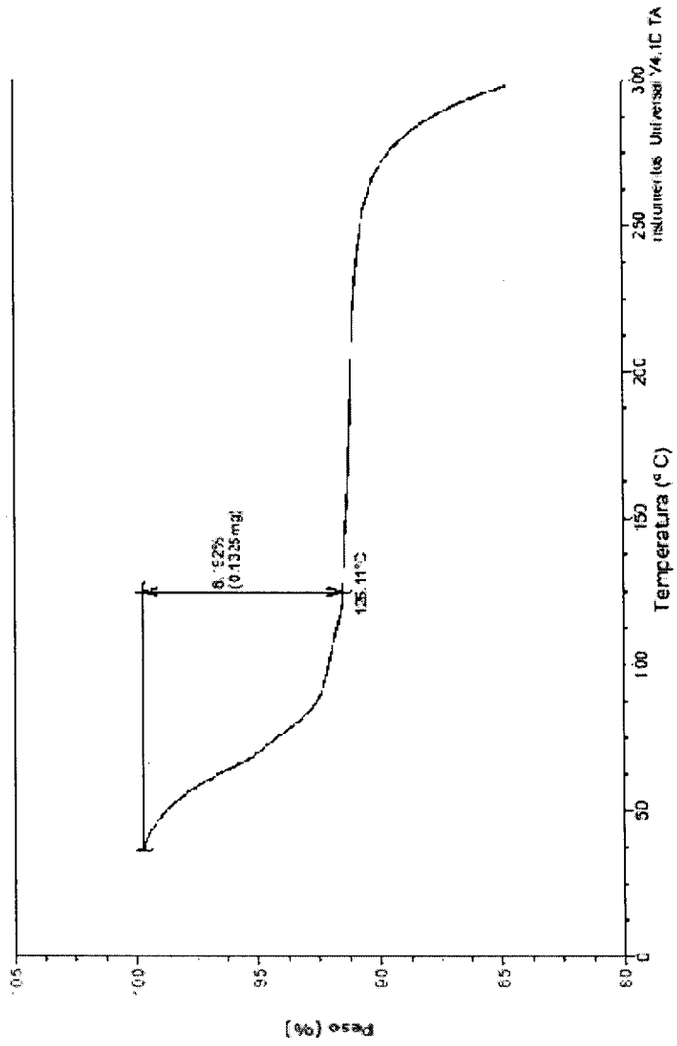


Figura 20

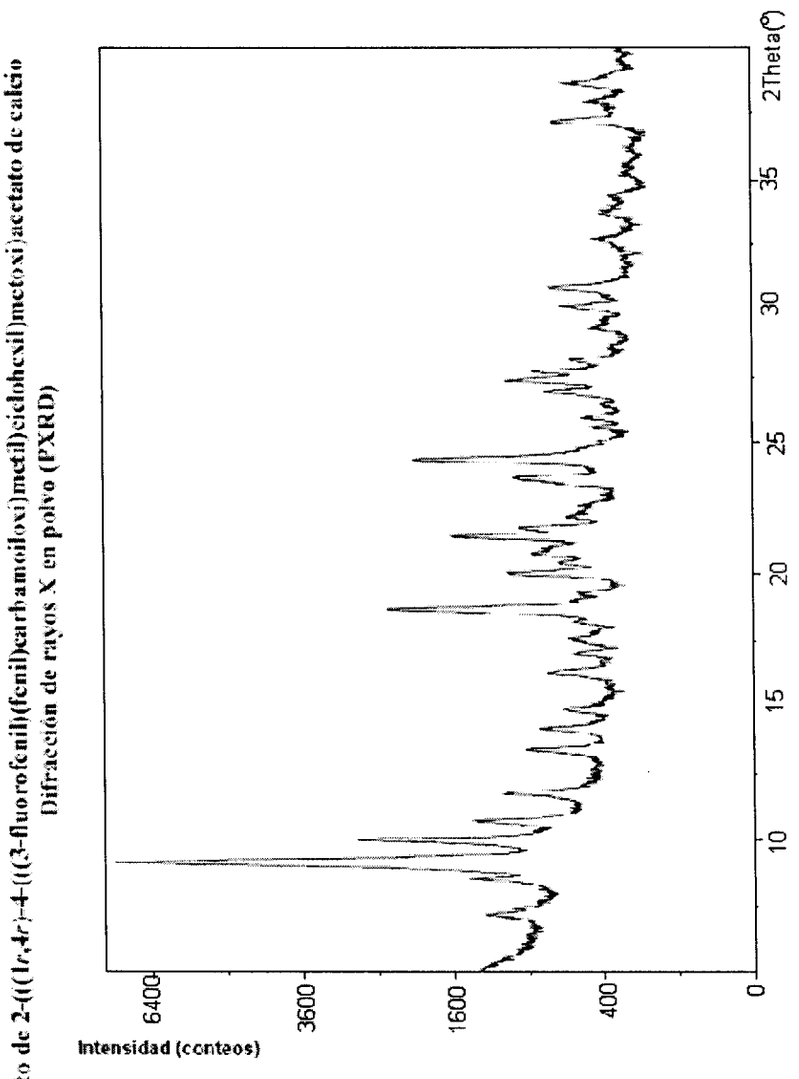

Solvato de 2-(((1r,4r)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoil)oxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio
Difracción de rayos X en polvo (PXRD)
Intensidad (conteos)
6400
3600
1600
400
0
10
15
20
25
30
35
2Theta(°)

Figura 21

Espectros de MS y MS/MS del conjugado de taurina del compuesto 22

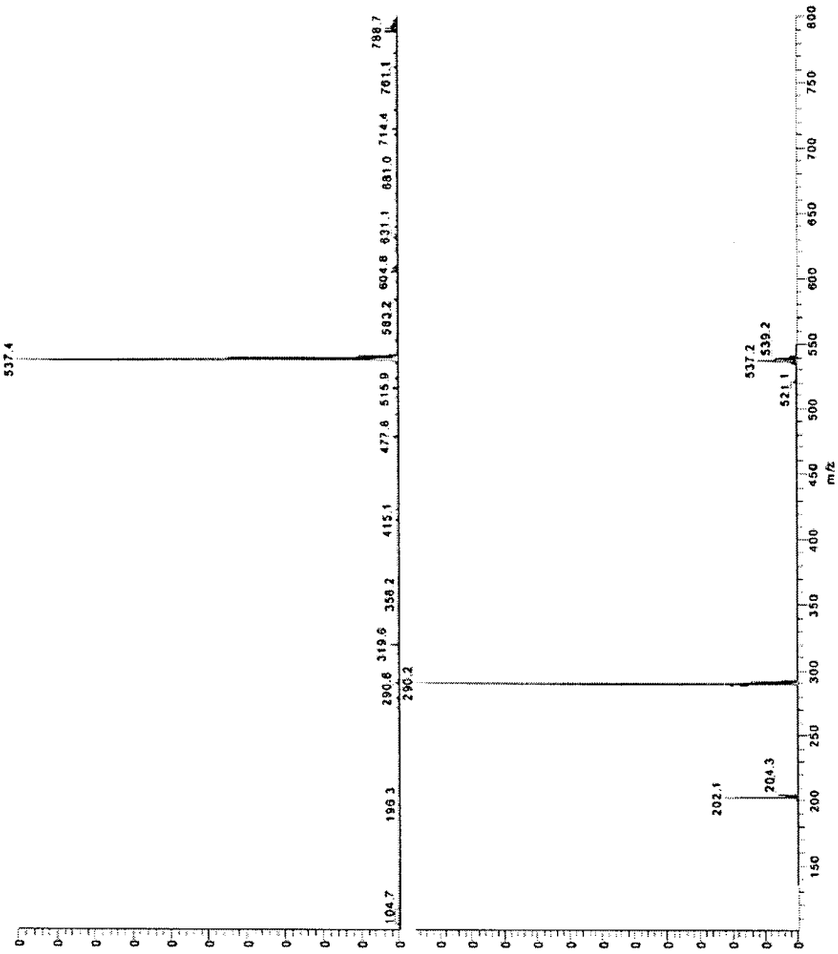


Figura 22

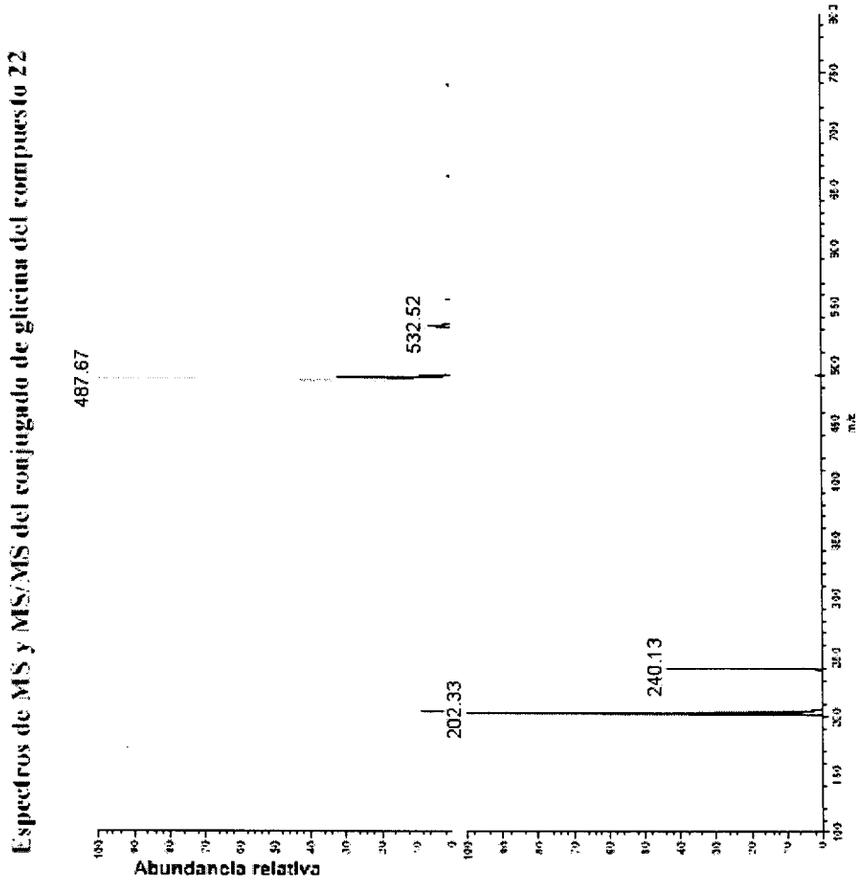

Espectros de MS y MS/MS del conjugado de glicina del compuesto 22
487.67
532.52
202.33
240.13
Abundancia relativa

Figura 23

Concentración plasmática media respecto del tiempo del compuesto 22 y del conjugado de taurina del compuesto 22 después de una dosis oral de 1.25mg/kg del conjugado de taurina del compuesto 22 a ratas macho (Media + SD;N=3)

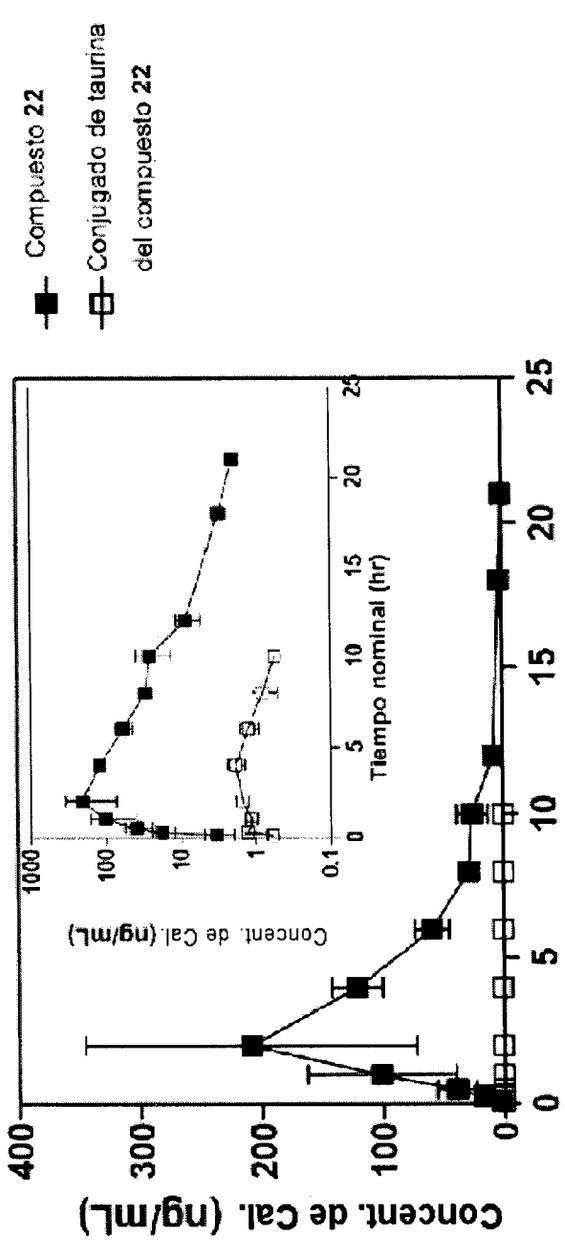


Figura 24

Concentración plásmatica media en respecto del tiempo del compuesto 22 después de una dosis oral de 10,0 mg/kg de la sal de sodio del compuesto 22 a ratas macho (Media + SD; N=3)

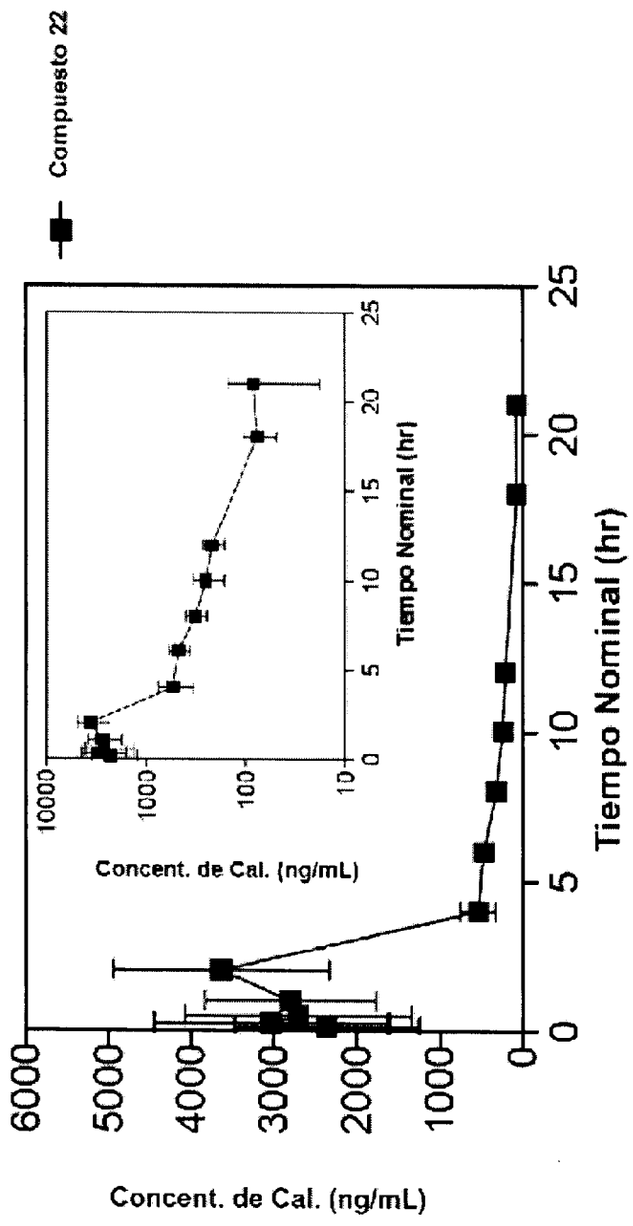


Figura 25

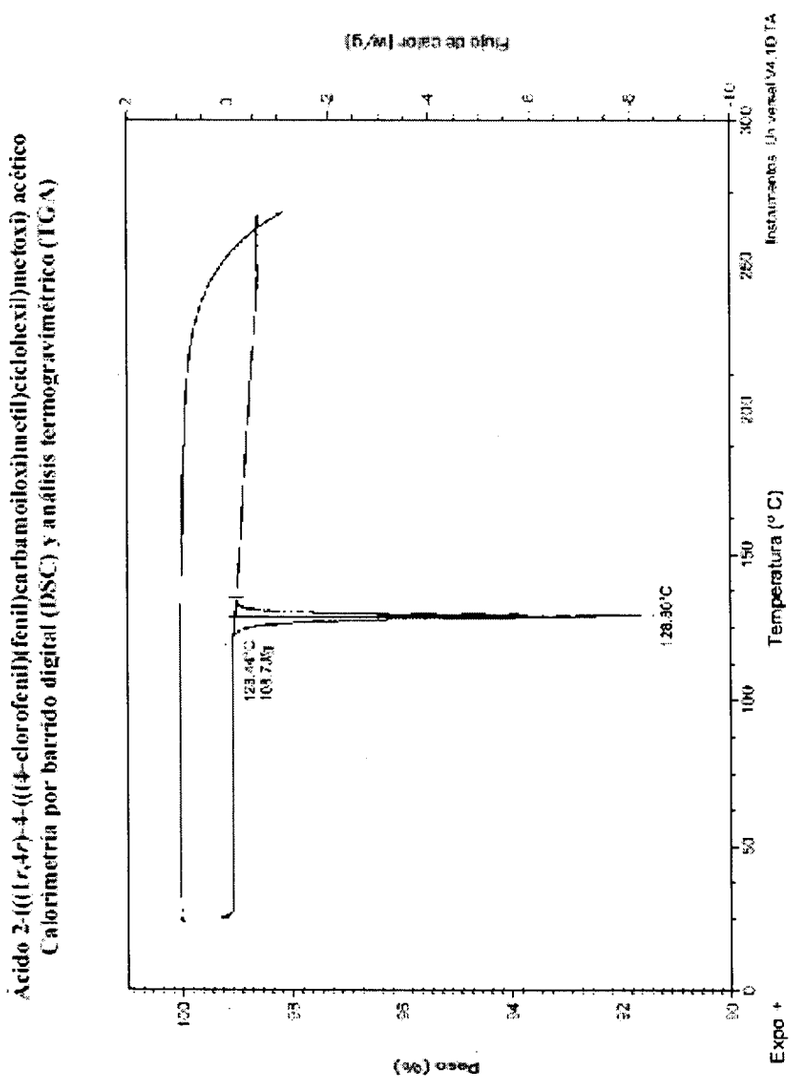


Figura 26

312

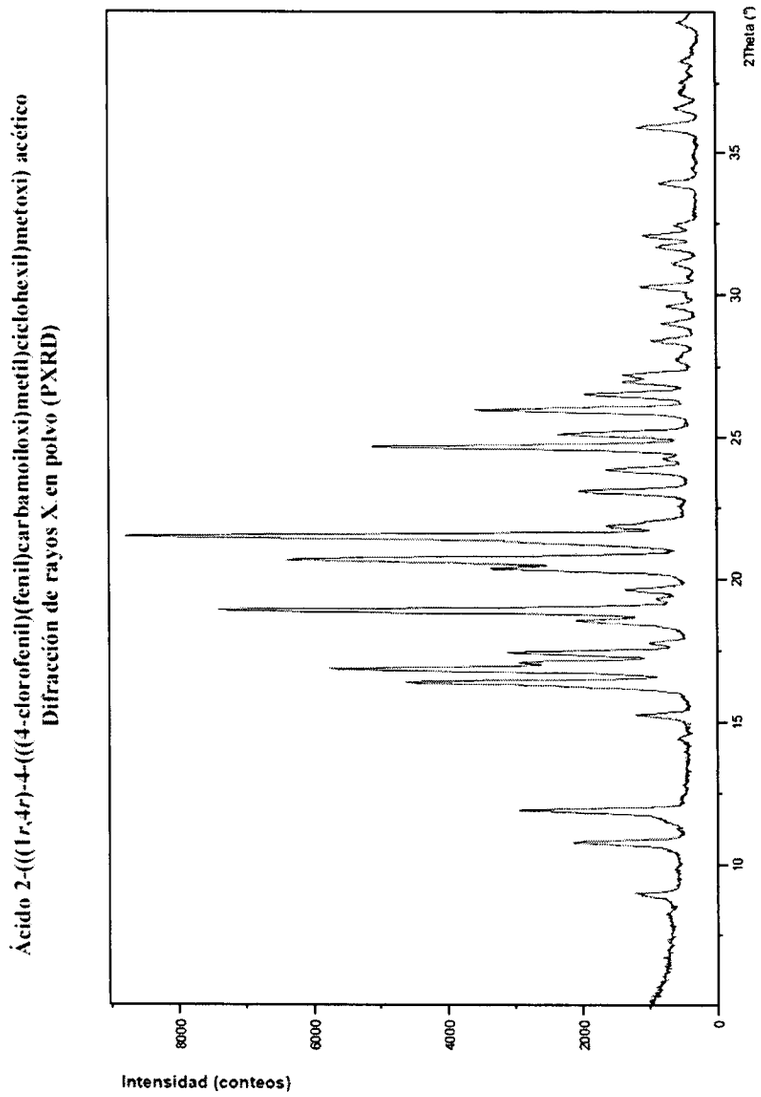


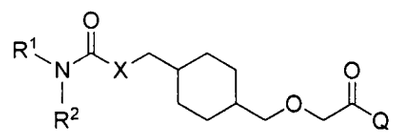
Figura 27

213

CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIa**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:



(XIIIa)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, metilo, fenilo, pirazinilo, piridinilo y tiazolilo; donde metilo, fenilo, pirazinilo, piridinilo y tiazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, metilo, fenilo, *n*-propilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alquiloC_1-C_6 y halógeno.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, donde R^1 se selecciona de: alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metoxi, etoxi, metilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro y cloro; y R^2 se selecciona de: H, alquiloC_1-C_6 y arilo; donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: metilo y fluoro.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, donde R^1 se selecciona de: difenilmetílo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

316

y R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es O.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es NR^3.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es H.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es alquiloC_1-C_6.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde R^3 es metilo.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es OH.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q se selecciona de: 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

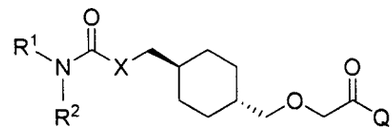
16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q se selecciona de: (*S*)-1-carboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-4-guanidinobutilamino, (*S*)-3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, (*S*)-1,2-dicarboxietilamino, (*S*)-1-carboxi-2-mercaptoetilamino, (*S*)-4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, (*S*)-3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, (1*S*,2*S*)-1-carboxi-2-metilbutilamino, (*S*)-1-carboxi-3-metilbutilamino, (*S*)-

347

5-amino-1-carboxipentilamino, (*S*)-1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, (*S*)-1-carboxi-2-feniletilamino, (*S*)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (*S*)-1-carboxi-2-hidroxietilamino, (1*S*,2*R*)-1-carboxi-2-hidroxipropilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, (*S*)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y (*S*)-1-carboxi-2-metilpropilamino.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Q es carboximetilamino.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIc)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

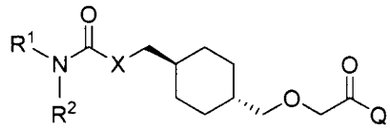
X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula **(XIIIc)** y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

318



(XIIIc)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

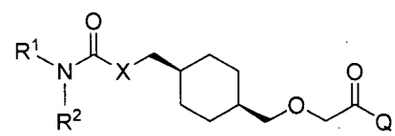
R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

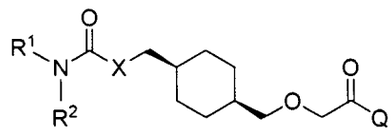
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIe**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIe)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

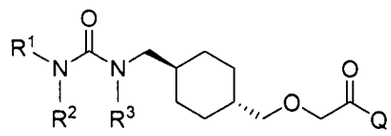
X es O o NR^3;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:

320



(XIIIg)

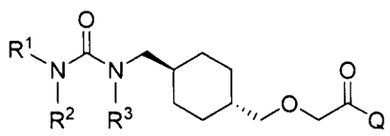
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIg**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIg)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-

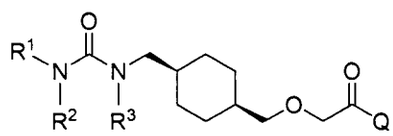
metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIi)

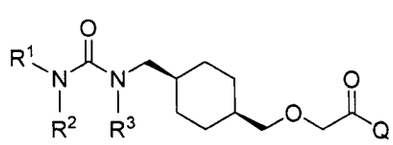
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIi**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(XIIIi)

322

donde:

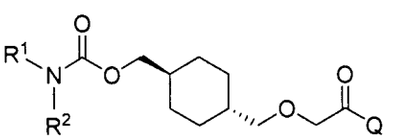
R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



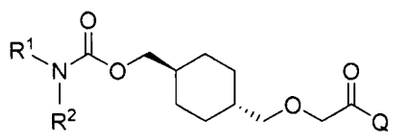
(XIIIk)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIk**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**XIIIk**)

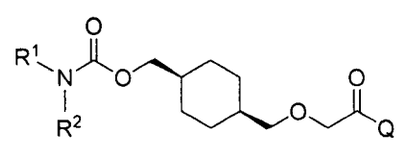
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**XIIIm**)

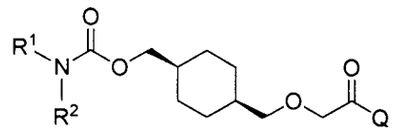
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxietilamino, 1-carboxi-4-guanidinobutilamino, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilamino, 1,2-dicarboxietilamino, 1-carboxi-2-mercaptoetilamino, 4-amino-1-carboxi-4-oxobutilamino, 3-carboxi-1-

carboxilatopropilamino, carboximetilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino, 1-carboxi-2-metilbutilamino, 1-carboxi-3-metilbutilamino, 5-amino-1-carboxipentilamino, 1-carboxi-3-(metiltio)propilamino, 1-carboxi-2-feniletilamino, 2-carboxipirrolidin-1-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilamino, 1-carboxi-2-hidroxipropilamino, 1-carboxi-2-(1*H*-indol-3-il)etilamino, 1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino y 1-carboxi-2-metilpropilamino.

29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**XIIIm**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**XIIIm**)

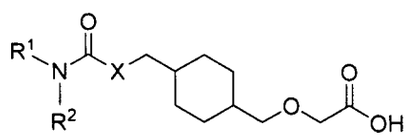
donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo; y

Q se selecciona de: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ y carboximetilamino.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ia**)

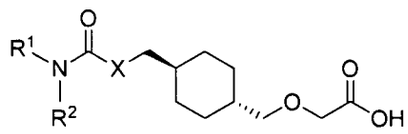
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

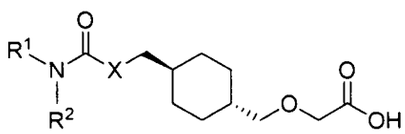
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ic**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-tolilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo,

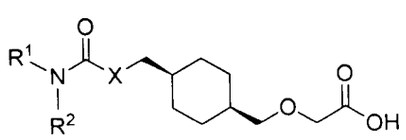
5-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metiltiazol-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, fenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo;

R^2 se selecciona de: H, metilo, *n*-propilo, fenilo, 3-tolilo, 4-tolilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y metilo.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

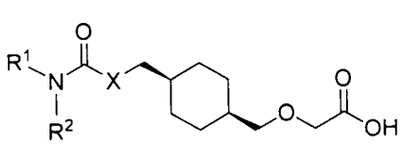
donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de: H, alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo; donde alquiloC_1-C_6, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de: alcoxiC_1-C_6, alquiloC_1-C_6, arilo, haloalcoxiC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6 y halógeno;

X es O o NR^3; y

R^3 se selecciona de H y alquiloC_1-C_6.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de compuestos de fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos:



(**Ie**)

donde:

R^1 se selecciona de: difenilmetilo, 2,3-difluorofenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2-metoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-tolilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-2-

327

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-cloro-3-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-cloro-4-fluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-metilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-metoxifenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetilfenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(*p*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(6-fluoropiridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(3-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(5-metiltiofen-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-clorofenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(piridin-3-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(*m*-tolil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorofenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(pirazin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(metil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhidril-1,3-dimetilureido)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoxifenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropiridin-4-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoxipiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenil(5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metilpiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-cloropiridin-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropiridin-3-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético;

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhidril(propil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético; y

ácido 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metiltiazol-2-il)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi) acético.

44. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) etanosulfónico.

45. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

ácido 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetamido) acético.

46. Una sal de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de las siguientes sales y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de este:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenilcarbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-clorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de sodio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de magnesio;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de potasio; y

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorofenil)(fenil)carbamoiloxi)metil)ciclohexil)metoxi)acetato de calcio.

47. Un solvato o hidrato de conformidad con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes solvatos e hidratos:

337

54. Un método para agonizar un receptor de PGI2 poniendo en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52.

55. Un método para el tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PGI2 en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52.

56. Un método para el tratamiento de la PAH en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52.

57. El método de conformidad con la reivindicación 56, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y
PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

58. Un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52.

59. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 en la elaboración de un medicamento para modular la actividad de un receptor de PGI2.

60. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 en la elaboración de un medicamento para agonizar la actividad de un receptor de PGI2.

61. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o

solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno provocado por un receptor de PGI2.

62. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con la cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de PAH.

63. El uso de conformidad con la reivindicación 62, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingesta de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH) en un individuo.

64. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos

sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

65. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

66. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método para modular la actividad de un receptor de PGI2.

67. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método para agonizar un receptor de PGI2.

68. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno provocado por el receptor de PGI2.

69. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51, o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método para el tratamiento de la PAH.

70. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 69, donde dicha PAH se selecciona de:

PAH idiopática;

PAH familiar;

PAH asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoidea, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis;

PAH asociada con una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: comunicación interarticular (ASD), comunicación interventricular (VSD) y ductus arteriosus patente en un individuo;

PAH asociada con hipertensión portal;

PAH asociada con la infección con VIH;

PAH asociada con la ingestión de un fármaco o toxina;

PAH asociada con la telangiectasia hemorrágica hereditaria;

PAH asociada con la esplenectomía;

PAH asociada con el compromiso capilar o venoso significativo;

PAH asociada con la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD); y

PAH asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

71. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47, una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: agregación plaquetaria, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía diabética periférica, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de la vista con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea,

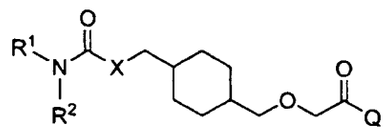
enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

72. Un proceso para preparar una composición que comprende mezclar: un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, una sal de conformidad con la reivindicación 46, un hidrato o solvato de conformidad con la reivindicación 47 o una forma cristalina de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 51; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound selected from compounds of Formula (**XIIIa**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIa)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3;

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

2. The compound according to claim 1, wherein R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: methoxy, ethoxy, methyl, phenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoro and chloro.

3. The compound according to claim 1 or 2, wherein R^1 and R^2 are each independently selected from: H, methyl, phenyl, pyrazinyl, pyridinyl and thiazolyl; wherein methyl, phenyl, pyrazinyl, pyridinyl and thiazolyl are each optionally substituted with one or

two substituents selected from: methoxy, ethoxy, methyl, phenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoro and chloro.

4. The compound according to any one of claims 1 or 3, wherein R^1 and R^2 are each independently selected from: H, diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, methyl, phenyl, *n*-propyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl.

5. The compound according to claim 1, wherein R^1 is selected from: C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and R^2 is selected from: H, C_1-C_6 alkyl and aryl; wherein said aryl is optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkyl and halogen.

6. The compound according to claim 5, wherein R^1 is selected from: C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; each optionally substituted with one or two substituents selected from: methoxy, ethoxy, methyl, phenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoro and chloro; and R^2 is selected from: H, C_1-C_6 alkyl and aryl; wherein said aryl is optionally substituted with one or two substituents selected from: methyl and fluoro.

7. The compound according to claim 6, wherein R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl,

5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl; and R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl.

8. The compound according to any one of claims 1 to 7, wherein X is O.

9. The compound according to any one of claims 1 to 7, wherein X is NR^3.

10. The compound according to claim 9, wherein R^3 is H.

11. The compound according to claim 9, wherein R^3 is C_1-C_6 alkyl.

12. The compound according to claim 9, wherein R^3 is methyl.

13. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein Q is OH.

14. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein Q is $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

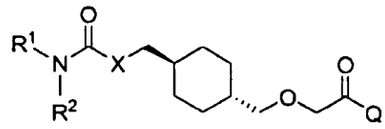
15. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein Q is selected from: 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

16. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein Q is selected from: (*S*)-1-carboxyethylamino, (*S*)-1-carboxy-4-guanidinobutylamino, (*S*)-3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, (*S*)-1,2-dicarboxyethylamino, (*S*)-1-carboxy-2-mercaptoethylamino, (*S*)-4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, (*S*)-3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, (*S*)-1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, (1*S*,2*S*)-1-carboxy-2-methylbutylamino, (*S*)-1-carboxy-3-methylbutylamino, (*S*)-5-amino-1-carboxypentylamino, (*S*)-1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, (*S*)-1-carboxy-2-phenylethylamino, (*S*)-2-carboxypyrrolidin-1-yl, (*S*)-1-carboxy-2-hydroxyethylamino,

(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropylamino, (*S*)-1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, (*S*)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and (*S*)-1-carboxy-2-methylpropylamino.

17. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein Q is carboxymethylamino.

18. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIc**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIc)

wherein:

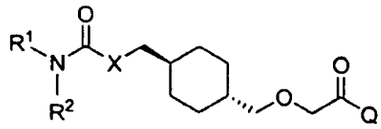
R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3;

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

19. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIc**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIc)

wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

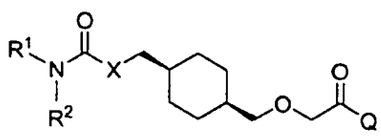
R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

X is O or NR^3;

R^3 is selected from H and methyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

20. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula **(XIIIe)** and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIe)

wherein:

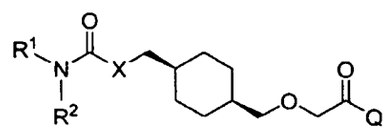
R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3;

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

Q is selected from: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

21. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIe**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIe)

wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

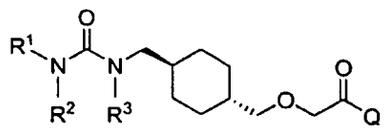
X is O or NR^3;

R^3 is selected from H and methyl; and

Q is selected from: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

22. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIg**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

350



(XIIIg)

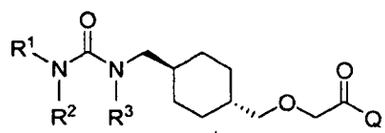
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

23. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIg**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIg)

wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-

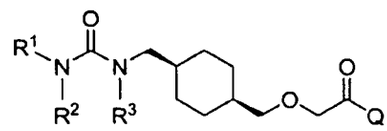
fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

R^3 is selected from H and methyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

24. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIi**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIi)

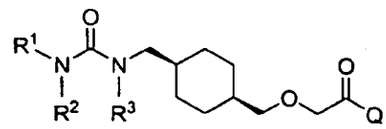
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

25. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIi**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIi)

wherein:

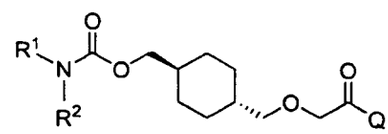
R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

R^3 is selected from H and methyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

26. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIk**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIk)

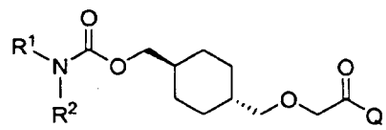
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-

carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

27. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIk**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIk)

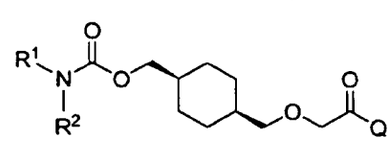
wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl; and

Q is selected from: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

28. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIm**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



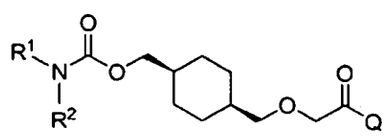
(XIIIm)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and

Q is selected from: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-carboxyethylamino, 1-carboxy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropylamino, 1,2-dicarboxyethylamino, 1-carboxy-2-mercaptoethylamino, 4-amino-1-carboxy-4-oxobutylamino, 3-carboxy-1-carboxylatopropylamino, carboxymethylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-methylbutylamino, 1-carboxy-3-methylbutylamino, 5-amino-1-carboxypentylamino, 1-carboxy-3-(methylthio)propylamino, 1-carboxy-2-phenylethylamino, 2-carboxypyrrolidin-1-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethylamino, 1-carboxy-2-hydroxypropylamino, 1-carboxy-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino, 1-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino and 1-carboxy-2-methylpropylamino.

29. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**XIIIm**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(XIIIm)

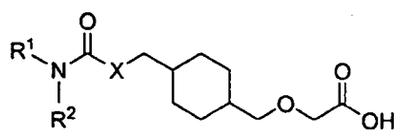
wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl; and

Q is selected from: OH, -$NHCH_2CH_2SO_3H$ and carboxymethylamino.

30. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ia**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ia)

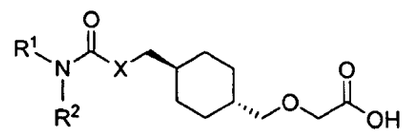
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl.

31. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ic**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ic)

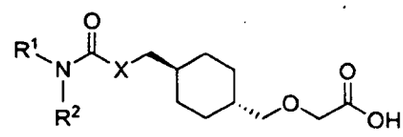
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl.

32. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ic**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ic)

wherein:

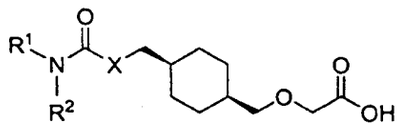
R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

X is O or NR^3; and

R^3 is selected from H and methyl.

33. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ie**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ie)

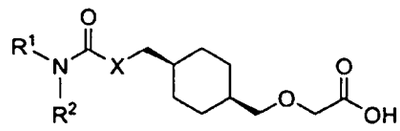
wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen;

X is O or NR^3; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl.

34. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ie**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ie)

wherein:

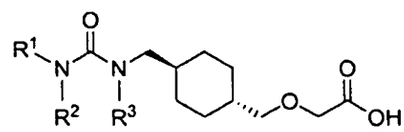
R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl;

X is O or NR^3; and

R^3 is selected from H and methyl.

35. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ig**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



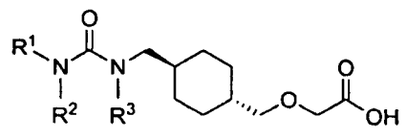
(Ig)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl.

36. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ig**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Ig)

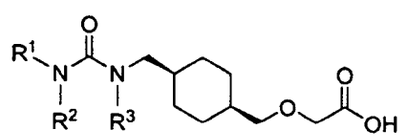
wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl; and

R^3 is selected from H and methyl.

37. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ii**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



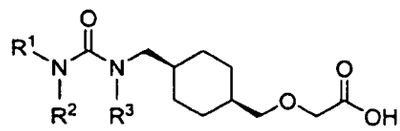
(Ii)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen; and

R^3 is selected from H and C_1-C_6 alkyl.

38. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ii**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(**Ii**)

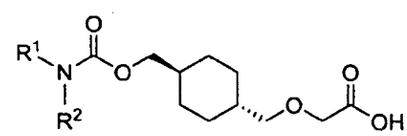
wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl;

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl; and

R^3 is selected from H and methyl.

39. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ik**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

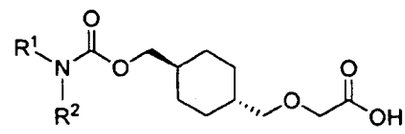


(**Ik**)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen.

40. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ik**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



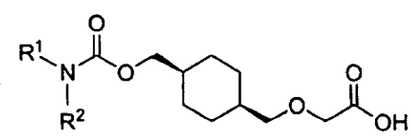
(Ik)

wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl; and

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl.

41. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Im**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

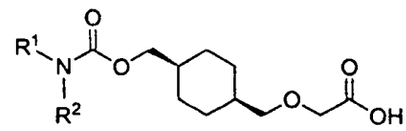


(Im)

wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from: H, C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl; wherein C_1-C_6 alkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with one or two substituents selected from: C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 haloalkyl and halogen.

42. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Im**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:



(Im)

wherein:

R^1 is selected from: diphenylmethyl, 2,3-difluorophenyl, 2-fluoro-3-methoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2-methoxyphenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dimethylphenyl, 3-chloro-2-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 3-chloro-5-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, 3-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 3-tolyl, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxy-2-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-tolyl, 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-3-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylthiazol-2-yl, 5-methylthiophen-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, phenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl; and

R^2 is selected from: H, methyl, *n*-propyl, phenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl.

43. A compound according to claim 1 selected from the following compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydrylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-diphenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-methyl-3,3-diphenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((diphenylcarbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-chlorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-((diphenylcarbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-diphenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-chlorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-phenyl-3-*m*-tolylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-phenyl-3-*p*-tolylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-methoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *p*-tolylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di *m*-tolylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-methoxyphenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-methoxyphenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-phenyl-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-methoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-methoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(*m*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenylcarbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-((phenyl(*m*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-methoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-methoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-((phenyl(*p*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chloro-3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chloro-4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-methylphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(*p*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chloro-5-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-chloro-5-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-3-methylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(pyridin-3-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-methylthiophen-2-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-chloro-3-fluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorophenyl)-3-phenylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(4-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chlorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(*m*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chloro-3-fluorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chloro-4-fluorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluoro-4-methylphenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(pyridin-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorophenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(3-methoxyphenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimethylphenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(*p*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(6-fluoropyridin-3-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(5-methylthiophen-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-ethoxyphenyl)(3-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(3-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(pyridin-3-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(pyrazin-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(5-methylthiophen-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(pyridin-3-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-ethoxyphenyl)(4-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(*m*-tolyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorophenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluoropyridin-3-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(pyrazin-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhydryl(methyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-1,3-dimethylureido)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-ethoxyphenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluoropyridin-4-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-methoxypyridin-3-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropyridin-2-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((phenyl(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-methylpyridin-3-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-chloropyridin-2-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluoropyridin-3-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid;

2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhydryl(propyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid; and

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-methylthiazol-2-yl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetic acid.

44. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetamido) ethanesulfonic acid.

45. A compound according to claim 1 selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetamido)acetic acid.

46. A salt according to claim 1 selected from the following salts and pharmaceutically acceptable solvates and hydrates thereof:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((diphenylcarbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;

magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate;

potassium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate; and

calcium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

47. A solvate or hydrate according to claim 1 selected from the following solvates and hydrates:

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate;

sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate hydrate;

magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate;

potassium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate; and

calcium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate isopropanol solvate.

48. A crystalline form of a compound according to claim 1, selected from: sodium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-chlorophenyl)(phenyl)carbamoyloxy)methyl)cyclohexyl)methoxy)acetate.

49. The crystalline form according to claim 48 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 9.

50. The crystalline form according to claim 48 or 49 having a dynamic vapor sorption profile substantially as shown in Figure 10.

51. The crystalline form according to any one of claims 48 to 50 having a differential scanning calorimetry thermogram substantially as shown in Figure 11.

52. A pharmaceutical composition comprising: a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51; and a pharmaceutically acceptable carrier.

53. A method of modulating the activity of a PGI2 receptor by contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52.

54. A method of agonizing a PGI2 receptor by contacting the receptor with a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52.

55. A method for the treatment of a PGI2 receptor mediated disorder in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52.

56. A method for the treatment of PAH in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according

to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52.

57. The method according to claim 56, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) in an individual.

58. A method for the treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52.

59. Use of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51 in the manufacture of a medicament for modulating the activity of a PGI2 receptor.

60. Use of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, in the manufacture of a medicament for agonizing a PGI2 receptor.

61. Use of a compound according to any one of claims in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, in the manufacture of a medicament for the treatment of a PGI2 receptor mediated disorder.

62. Use of a compound according to any one of claims in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, in the manufacture of a medicament for the treatment of PAH.

63. The use according to claim 62, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) in an individual.

64. Use of a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

65. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

66. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of modulating the activity of a PGI2 receptor.

67. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of agonizing a PGI2 receptor.

68. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of treatment of a PGI2 receptor mediated disorder.

69. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of treatment of PAH.

70. A compound according to claim 69, wherein said PAH is selected from:

idiopathic PAH;

familial PAH;

PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis;

PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual;

PAH associated with portal hypertension;

PAH associated with HIV infection;

PAH associated with ingestion of a drug or toxin;

PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia;

PAH associated with splenectomy;

PAH associated with significant venous or capillary involvement;

PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and

PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH).

71. A compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, a crystalline form according to any one of claims 48 to 51, or a pharmaceutical composition according to claim 52, for use in a method of treatment of a disorder selected from: platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

72. A process for preparing a composition comprising admixing: a compound according to any one of claims 1 to 45, a salt according to claim 46, a hydrate or solvate according to claim 47, or a crystalline form according to any one of claims 48 to 51; and a pharmaceutically acceptable carrier.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-124941- -00000-0000

Fecha: 2010-10-07 17:10:13 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 374

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 68 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- 287 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 124941
	Solicitud internacional	PCT/US2009/001688
	Fecha inicio fase nacional	18/10/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14731

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2010
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 124941
	Solicitud internacional	PCT/US2009/001688
	Fecha inicio fase nacional	18/10/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	No 14732

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

12 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11