



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO CÍCLICO SUSTITUIDOS

CON ACILAMINO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARÍS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

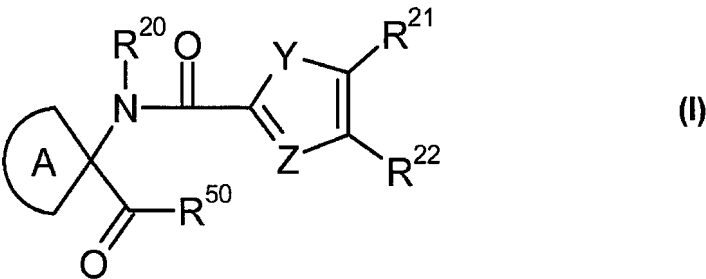
22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-071019- -00000-0000 Fecha: 2012-05-02 12:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 232	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France, F-75013 paris, Francia Domicilio: Paris, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Josef PERNERSTORFER c/ Sanofi-Aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 2. Heinz-Werner KLEEMANN c/ Sanofi-Aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 3. Matthias SCHAEFER c/ Sanofi-Aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 4. Alena SAFAROVA c/o SANOFI AVENTIS U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 5. Marcel PATEK c/o SANOFI AVENTIS U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/055035</u> Fecha: <u>02 de noviembre de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/053948 A1</u> Fecha: <u>05 de mayo de 2011</u>		
6	Título (54) <u>DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO CÍCLICO SUSTITUIDOS CON ACILAMINO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS</u>		

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 213/016</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>EP</u> <u>US</u>	<u>02 de noviembre de 2009</u> <u>31 de marzo de 2010</u>	<u>09290831.8</u> <u>61/319,619</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>12-0039306</u> Fecha: <u>23 de abril de 2012</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0036501</u> Fecha: <u>16 de abril de 2012</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$30.000.oo. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☐ Poder de ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/053948 A1 ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ 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. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luiz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/053948 A1

Descripción:

Páginas 206 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
SANOFI-AVENTIS por **SANOFI**.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/053948 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/16 (2006.01) C07D 317/06 (2006.01)
C07D 305/04 (2006.01) C07C 235/54 (2006.01)
C07D 309/08 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
C07D 335/14 (2006.01)

Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2010/055035

(22) International Filing Date:

2 November 2010 (02.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09290831.8 2 November 2009 (02.11.2009) EP
61/319,619 31 March 2010 (31.03.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PERNERSTORFER, Josef** [AT/DE]; c/o Sanofi-aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLEEMANN, Heinz-Werner** [DE/DE]; c/o Sanofi-aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Matthias** [DE/DE]; c/o Sanofi-aventis Deutschland GMBH, Industriepark Hoechst, Building K801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SAFAROVA, Alena** [CZ/US]; c/o SANOFI-AVENTIS U.S, 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **PATEK, Marcel** [US/US]; c/o Sanofi-aventis U.S., 1041 Route 202-206,

(74) Agents: **LIN, Jiang** et al.; Sanofi-aventis U.S. Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

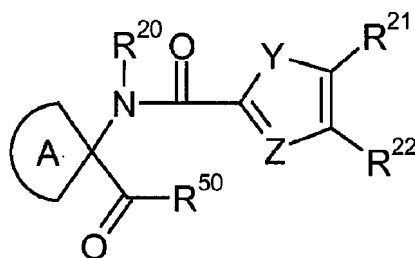
Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ACYLAMINO-SUBSTITUTED CYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(I)

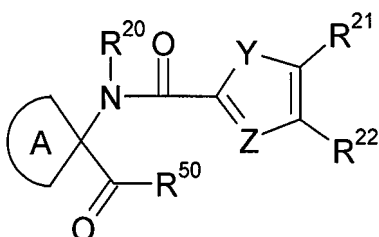
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I) wherein A, Y, Z, R²⁰ to R²² and R⁵⁰ have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. Specifically, they are inhibitors of the endothelial differentiation gene receptor 2 (Edg-2, EDG2), which is activated by lysophosphatidic acid (LPA) and is also termed as LPA₁ receptor, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula (I), their use and pharmaceutical compositions comprising them.

SANOFI-AVENTIS

DE2009/201 EP EPA

Derivados de ácido carboxílico cíclico sustituidos con acilamino y su uso como
5 productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



I

10 en la que A, Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Específicamente, son inhibidores del receptor del gen de diferenciación endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que se activa por el ácido lisofosfatídico (LPA) y también se denomina receptor
15 LPA₁, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

20 El LPA es un grupo de derivados de lisofosfolípidos endógenos, incluyendo por ejemplo, el 3-fosfato de 1-oleoil-sn-glicerol. El LPA activa los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de la familia de los receptores del gen de diferenciación endotelial que pertenecen a los receptores de lisofosfolípidos. La señalización de LPA ejerce una diversidad de respuestas biológicas pleiotrópicas en muchos tipos
25 celulares diferentes que interfieren con procesos tales como la proliferación celular, el crecimiento celular, la hipertrofia celular, re-diferenciación, retracción celular, contracción celular, migración celular, inflamación o supervivencia celular. La familia del receptor Edg, originalmente identificada como una familia de GPCR huérfanos,

actualmente comprende ocho miembros diferentes que recientemente se denominaron de acuerdo con su respectivo ligando como receptores LPA o receptores S1P (receptores de esfingosina-1-fosfato). De acuerdo con la nomenclatura de la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), los receptores LPA Edg-2, Edg-4 y Edg-7 también se denominan ahora receptores LPA₁, LPA₂ y LPA₃ (véase I. Ishii et al., Annu. Rev. Biochem. 73 (2004), 321-354).

El LPA se genera principalmente en el compartimiento extracelular mediante diferentes vías predominantemente por la autotoxina del factor de motilidad de células de cáncer que recientemente se descubrió que es idéntica a la lisofosfolipasa D. El LPA puede también generarse por rutas alternativas que implican la hidrólisis de fosfolipasa (PLA₁ y PLA₂) u otros mecanismos tales como la síntesis de fosfolípidos *de novo*. Si bien el LPA, a diferencia de otros fosfolípidos, es altamente soluble en agua, en el plasma es transportado por diferentes proteínas de unión, tales como albúmina y gelsolina, que exhiben una gran afinidad hacia el LPA y desde donde puede liberarse. Bajo condiciones patofisiológicas, las concentraciones de LPA pueden elevarse hasta un nivel indeseable y, en consecuencia, aumentar la señalización mediada por LPA y conducir a procesos perjudiciales tales como, por ejemplo, la proliferación celular anormal. El bloqueo de la señalización de LPA, por ejemplo con inhibidores de Edg-2, permite prevenir dichos procesos.

Por ejemplo, el aumento de la liberación de LPA se observó durante la activación de plaquetas y la coagulación sanguínea y en sitios de inflamación (T. Sano et. al., J. Biol. Chem. 277 (2002), 21197-21206). Después de un infarto de miocardio agudo (AMI) en seres humanos, los niveles en suero de LPA se elevaron significativamente en seres humanos hasta concentraciones aproximadamente 6 veces mayores, y el LPA se consideró implicado en los procesos patofisiológicos del sistema cardiovascular relacionados a AMI (X. Chen et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 63 (2003), 497-503). En otras investigaciones, se confirmó la importancia del LPA y su receptor Edg-2 para los procesos patofisiológicos después del infarto de miocardio, tales como remodelación cardíaca, y para la prevención de la hipertrofia cardíaca y

- la insuficiencia cardiaca (J. Chen et al., *J. Cell. Biochem.* 103 (2008), 1718-1731). Se demostró que el LPA se genera durante la oxidación leve de las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) y que se acumula en el núcleo lípido de las placas ateroscleróticas humanas (W. Siess et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96 (1999), 6931-6936). Además, se identificó el LPA como un importante componente bioactivo de moxLDL (lipoproteína de baja densidad levemente oxidada) que conduce a la activación de plaquetas, y se demostró que los efectos del LPA, la moxLDL o los extractos del núcleo de lípidos de placas ateroscleróticas humanas sobre la agregación plaquetaria podrían anulados por el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7 dioctanoilglicerol pirofosfato DGPP(8:0), implicando una función causante de la señalización del receptor Edg mediada por LPA en la agregación plaquetaria y la utilidad de dichos inhibidores del receptor de LPA en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (E. Rother et al., *Circulation* 108 (2003), 741-747).
- Otros hallazgos destacan el rol perjudicial del LPA durante el inicio y la progresión de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. El LPA conduce a respuestas inflamatorias mediadas por NF κ B (factor nuclear kappa B) sensibles a la toxina pertusis de células endoteliales que incluyen aumento de quimiocinas como la proteína 1 quimiotaxina de monocitos (MCP-1) e interleucina 8 (IL8) (A. Palmetshofer et al., *Thromb. Haemost.* 82 (1999), 1532-1537) y exposición de moléculas de adhesión celular endotelial como la selectina E o la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) (H. Lee et al., *Am. J. Physiol.* 287 (2004), C1657-C1666). Los datos directos sobre la implicación de los receptores Edg-2 surgen de estudios recientes que demuestran que el LPA induce a estrés oxidativo en células de músculo liso vasculares que se atenuó mediante la inhibición farmacológica por DGPP(8:0) o THG1603, un antagonista del receptor Edg-2 específico (U. Kaneyuki et al., *Vascular Pharmacology* 46 (2007), 286-292; S. Brault et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292 (2007), R1174-R1183). En células de músculo liso vasculares, el LPA conduce a liberación de Ca²⁺ sensible a la toxina de pertusis, a activación de la proteína cinasa activada por mitógenos 42 kDa (p42MAPK) y a proliferación celular (S. Seewald et al., *Atherosclerosis* 130 (1997), 121-131). Se

- demostró que la inyección intravascular de LPA induce la formación neoíntima *in vivo* (K. Yoshida et al., *Circulation* 108 (2003), 1746-1752). En miocitos cardíacos adultos aislados, el LPA conduce a hipertrofia celular y a activación de diferentes cinasas conocidas por ser relevantes para una respuesta hipertrófica (Y.-J. Xu et al., *Biochemical Pharmacology* 59 (2000), 1163-1171). Los estudios en miocitos neonatales confirmaron la función de un LPA en la inducción de hipertrofia y revelaron la relevancia de una vía dependiente de la cinasa rho (R. Hilal-Dandan et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* 36 (2004), 481-493). La relevancia de la cinasa rho destaca la implicación de los receptores Edg-2 que, a diferencia de otros receptores Edg-7, se acoplan a las proteínas $G_{\alpha 12/13}$. El LPA atenúa además la fuerza de contracción en preparaciones ventriculares y atriales de miocardio humano y obstaculiza el acortamiento fraccionado inducido por isoprenalina de miocitos ventriculares de rata aislados. Estos últimos efectos se revirtieron después de la pre-incubación con toxina de pertusis, indicando la relevancia de una vía mediada por GPCR y $G_{\alpha i/o}$ (B. Cremers et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.* 35 (2003), 71-80). Se descubrió también que el LPA conduce a una potenciación de la generación y proliferación de la matriz de fibroblastos cardíacos (J. Chen et al., *FEBS Letters* 580 (2006), 4737-4745).
- La importancia de influenciar la señalización del receptor Edg-2 y los efectos mediados por el LPA para muchas enfermedades fue confirmada por enfoques farmacológicos que usan compuestos de herramientas específicas o ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 o por silenciación experimental de los receptores Edg-2. Por ejemplo, la relevancia de los receptores Edg activados por LPA para enfermedades renales se demostró mediante diferentes clases de inhibidores del receptor Edg-2/Edg-7. En un enfoque, se demostró que la respuesta proliferativa de células mesangiales inducida por LPA podría inhibirse mediante el compuesto DGPP(8:0) (Y. Xing et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 287 (2004), F1250-F1257). En otro enfoque que usa el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7, VPC12249, se demostró en un modelo *in vivo* de reperfusión de isquemia renal de ratón que el LPA exhibe un rol dual en la renoprotección. Si bien se demostró que la señalización del receptor Edg-4 es beneficiosa, la señalización de los receptores

Edg-2 y Edg-7 agravó la lesión renal, muy probablemente debido a la potenciación de infiltración de leucocitos hacia el tejido renal y, en consecuencia, debería bloquearse para tratar o prevenir la isquemia/insuficiencia renal aguda inducida por reperfusión (M. D. Okusa et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 285 (2003), F565-F574). El rol crucial de los receptores Edg-2 en el desarrollo de fibrosis tubulointersticial se confirmó en un modelo de obstrucción uretral unilateral (J. P. Pradere et al., J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007), 3110-3118). En este modelo, la lesión renal se atenuó en ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 o por tratamiento farmacológico con el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7 y Ki16425. El impacto del sistema receptor de LPA/Edg-2 en fibrosis pulmonar y fuga vascular se confirmó recientemente por el hallazgo de que el contenido bioactivo de LPA aumentó en el fluido broncoalveolar de seres humanos que padecen fibrosis pulmonar idiopática. Los ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 estuvieron protegidos contra lesión pulmonar inducida por bleomicina y fuga vascular, según lo comparado con camadas salvajes (A. M. Tager et al., Nat. Med. 14 (2008), 45-54).

Se demostró recientemente la implicación directa de los receptores Edg-2 en la progresión de metástasis ósea *in vivo*. La progresión se redujo bajo tratamiento farmacológico con el inhibidor de los receptores Edg-2/Edg-7 y Ki16425, como también después de la silenciación específica de los receptores Edg-2 en el mismo orden de magnitud (A. Boucharaba et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 103 (2006), 9643-9648). La relevancia de los receptores Edg-2 también se demostró *in vitro* con respecto a la proliferación de células de cáncer de próstata y potencial metastásico de células de carcinoma de colon humano (R. Guo et al., Endocrinology 147 (2006), 4883-4892; D. Shida et al., Cancer Res. 63 (2003), 1706-1711).

La relevancia de la señalización del receptor Edg-2 mediado por LPA se demostró también en un modelo *in vivo* de dolor neuropático. La inyección intratecal de LPA imitó las alteraciones conductuales, morfológicas y bioquímicas similares a aquellas observadas después de una lesión nerviosa periférica. Se demostró la función no redundante de los receptores Edg-2 en ratones deficientes del receptor Edg-2 que

no desarrollaron síntomas de dolor neuropático después de una lesión nerviosa. Por lo tanto, la señalización del receptor Edg-2 se considera crucial en el inicio del dolor neuropático (M. Inoue et al., Nat. Med. 10 (2004), 712-718). Por lo tanto, es obvio que la inhibición del receptor Edg-2 y los efectos del LPA por inhibidores adecuados es un enfoque atractivo para tratar diversas enfermedades.

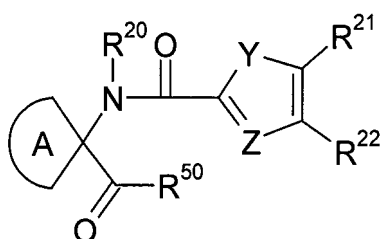
Ya se han descrito ciertos compuestos que exhiben actividad inhibidora de Edg-2. Por ejemplo, como compuestos relacionados estructuralmente al LPA, se pueden mencionar los compuestos DGPP(8:0) o VPC12249 anteriormente mencionados. En los documentos WO 02/29001 y WO 2005/115150, se describen compuestos amino que comprenden un grupo fosfato, un grupo fosfonato o un grupo hidroxilo, que tienen actividad como agonistas o antagonistas de los receptores de LPA. Los compuestos azol antagonistas del receptor de LPA, que se caracterizan por un grupo carbamato en la posición 4 del anillo azol, se describen en el documento EP 1258484. El uso de los compuestos azol, otros heterociclos y otros compuestos para modular los receptores Edg-2, Edg-3, Edg-4 y Edg-7 se describe en el documento WO 03/062392. Los compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de LPA, especialmente Edg-2, y que comprenden un resto β -alanina que porta un grupo bifenil-2-carbonilo en el grupo amino, o un grupo alcohol y por lo menos tres grupos cíclicos, se describen en los documentos EP 1533294 y EP 1695955, respectivamente. Pero aún existe la necesidad de otros inhibidores de Edg-2 que exhiban un perfil de propiedades favorable y se puedan utilizar en el tratamiento de enfermedades tales como las mencionadas anteriormente y otras enfermedades en las que la señalización de LPA y los receptores Edg-2 desempeñan una función. La presente invención satisface esta necesidad de proveer los derivados de ácido carboxílico cíclico sustituidos con acilamino de la fórmula I que se definen a continuación.

Ciertos derivados de ácido carboxílico cíclico sustituidos con acilamino ya se han descrito. En el documento WO 2004/011457, que se refiere a derivados de 1-fenilpiperidin-3-ona que tienen un sustituyente 1-acilaminociclohexilcarbonilamino en la posición 4 del anillo de piperidina y que muestran actividad inhibidora de cisteína

proteasa, se describen los compuestos ácido 1-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico y ácido 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-furan-2-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico, es decir, los compuestos de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de ciclohexano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es hidroxilo y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es bifenil-4-ilo, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilo, 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilo y 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-furan-2-ilo, como intermedios en la síntesis de los compuestos farmacológicos activos. En el documento WO 2004/052921, que se refiere a carboxamidas sustituidas con acilamino que tienen un grupo ciano en el sustituyente del átomo de nitrógeno de la carboxamida y que muestran igualmente actividad inhibidora de cisteína proteasa, se describe el compuesto ácido 1-(2',3-dicloro-bifenil-4-ilcarbonilamino)-cicloheptanocarboxílico (= ácido 1-[(2',3-dicloro-bifenil-4-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico), es decir, el compuesto de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de cicloheptano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es hidroxilo y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es 2',3-dicloro-bifenil-4-ilo (= 2',3-dicloro-bifenil-4-ilo), como un intermedio en la síntesis de los compuestos farmacológicos activos. En otra parte, dicho compuesto descrito en el documento WO 2004/052921 se identifica como ácido 1-[(2,2'-dicloro[1,1']bifenil)-4-il)carbonil)-amino]cicloheptanocarboxílico (= 1-[(2,2'-dicloro-bifenil-4-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico), es decir, como el compuesto de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de cicloheptano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es hidroxilo y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es 2,2'-dicloro-bifenil-4-ilo. En el documento US 4871387, que se refiere a derivados de ácido piri(mi)dil-oxi- y -tio-benzoico que muestran actividad herbicida y reguladora del crecimiento de plantas, se describe el compuesto éster etílico del ácido 1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, es decir, el compuesto de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de ciclopentano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es etoxi y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-fenilo. En el documento WO 02/06232, que se refiere a

azacicloalcanos que tiene un grupo fenilo en el átomo de nitrógeno del anillo y un sustituyente hidroxialquil-amino en un átomo de carbono del anillo y que muestra actividad agonista sobre los receptores adrenérgicos β_3 , se describe el compuesto éster metílico del ácido 1-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico, es decir, el compuesto de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de ciclopropano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es metoxi y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es 4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenilo, como un intermedio en la síntesis de los compuestos farmacológicos activos. En el documento WO 99/49856, que se refiere a compuestos muy ampliamente definidos que median en la respuesta inmune o inflamatoria a través de la familia CD11/CD18 de moléculas de adhesión celular, se describe el compuesto ácido 1-[2-cloro-4-(3-hidroxi-bencilcarbamoil)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico, es decir, el compuesto de la fórmula I en la que el anillo A es un anillo de ciclopropano sin sustituir, R^{20} es hidrógeno, R^{50} es hidroxilo y el anillo que comprende Y y Z y que tiene R^{21} y R^{22} es 2-cloro-4-(3-hidroxi-bencilcarbamoil)-fenilo.

Un sujeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en la que el anillo A es un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N, $N(R^0)$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y que está saturado o comprende 1 doble enlace, con la condición de que el anillo A no sea un

anillo de biciclo[3.1.0]hexano o biciclo[3.2.0]heptano que tiene los grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$ en su posición 3, y no sea un anillo de octahidropentaleno, octahidroindeno o decahidroazuleno que tiene los grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$ en su posición 2, donde el anillo A está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $R^1-S(O)_m-$, H_2N- , R^1-NH- , $R^1-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-NH-$, $R^1-C(O)-N(R^1)-$, $R^1-S(O)_2-NH-$, $R^1-S(O)_2-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^1-NH-S(O)_2-$, $R^1-N(R^1)-S(O)_2-$, F_5S- , $NC-$, oxo y metileno;

Y se selecciona entre la serie que consiste en $N(R^{10})$, S , O , $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ y $C(R^{15})=N$;

Z se selecciona entre la serie que consiste en N y $C(R^{16})$;

R^0 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^1 ;

R^1 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_1-C_4)-;

R^2 es alquilo (C_1-C_4) que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $HO-$ y alquil (C_1-C_4)- $O-$;

R^{10} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{11} ;

R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} son, independientemente entre sí, un grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , elegidos entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_1-C_4)- que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, H_2N -, alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquil (C_1-C_4))- , alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-, o R^{13} o R^{14} , junto con uno de los grupos R^{21} y R^{22} que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N(R^{17}), O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de cadena son grupos C(R^{18})(R^{18}) iguales o diferentes;

10

R^{17} y R^{25} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

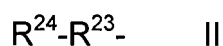
R^{18} , independientemente de cualquier otro grupo R^{18} , se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), o dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono que los tiene, forma un anillo cicloalcano de 3 miembros a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

20

R^{20} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

uno de los grupos R^{21} y R^{22} es un grupo de la fórmula II

25



y el otro de los grupos R^{21} y R^{22} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30} , HO-, R^{30} -O-, R^{30} -C(O)-O-, R^{30} -S(O)₂-O-, R^{30} -S(O)_m-, H_2N -, R^{30} -NH-, R^{30} -N(R^{30})-, R^{30} -C(O)-NH-, R^{30} -C(O)-N(R^{71})-, R^{30} -S(O)₂-NH-, R^{30} -S(O)₂-N(R^{71})-, R^{30} -C(O)-, HO-C(O)-, R^{30} -O-C(O)-, H_2N -C(O)-, R^{30} -NH-C(O)-, R^{30} -N(R^{30})-C(O)-, H_2N -S(O)₂-, R^{30} -NH-S(O)₂-, R^{30} -N(R^{30})-S(O)₂-, NC-, O₂N- y Het¹, o junto con R^{13} o R^{14} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} y R^{14} ;

30

- R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, pero dos miembros hetero de cadena pueden estar presentes en posiciones adyacentes sólo si uno de ellos se elige entre la serie que consiste en $S(O)$ y $S(O)_2$ y el otro se elige entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes;
- R^{24} es un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que está saturado y contiene 0 ó 1 miembros hetero del anillo, o está insaturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes, donde los miembros hetero del anillo se eligen entre la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R^{33} , oxetanilo, $HO-$, $R^{33}-O-$, $R^{33}-C(O)-O-$, $R^{33}-S(O)_2-O-$, $R^{33}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{33}-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $H_2N-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-NH-$, $H_2N-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^{33}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{33}-NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-$, $NC-$, O_2N- y oxo;
- R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y $HO-$, o dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{32} y R^{34} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} , $R^{35}-S(O)_2-$, $R^{35}-C(O)-$, $R^{35}-O-C(O)-$ y fenilo;

R^{50} se selecciona entre la serie que consiste en $R^{51}-O-$ y $R^{52}-N(R^{53})-$;

5

R^{51} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{54} ;

R^{52} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{55} , $NC-$ y $R^{56}-S(O)_2-$;

10 R^{53} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{57} ;

R^{56} se selecciona entre la serie que consiste en R^{58} y fenilo;

15 R^{60} , independientemente de cualquier otro grupo R^{60} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

20 R^{70} se elige entre la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-O-$, $R^{71}-C(O)-O-$, $R^{71}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{71}-NH-$, $R^{71}-N(R^{71})-$, $R^{71}-C(O)-NH-$, $R^{71}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{71}-S(O)_2-NH-$, $R^{71}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $HO-C(O)-$, $R^{71}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{71}-NH-C(O)-$, $R^{71}-N(R^{71})-$, $C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{71}-NH-S(O)_2-$, $R^{71}-N(R^{71})-S(O)_2-$ y oxo;

R^{71} , independientemente de cualquier otro grupo R^{71} , se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) y cicloalquil (C_3-C_4)-alquilo (C_1-C_2);

25 Het_1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)^2$, donde el anillo está saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

30

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

fenilo, independientemente de cualquier otro grupo fenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y NC-, a menos que se
 5 especifique lo contrario;

cicloalquilo, independientemente de cualquier otro grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes
 10 seleccionados de flúor y alquilo (C₁-C₄);

alquilo, alquenilo y alquinilo, independientemente del grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, alquenilo y alquinilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

15 con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea ácido 1-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoilamino]-
 20 ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-furan-2-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[(2',3-dicloro-bifenil-4-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico, éster metílico del ácido 1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, éster etílico del ácido 1-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico o ácido 1-[2-cloro-4-(3-hidroxi-
 25 bencilcarbamoil)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden aparecer varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes entre sí y en cada caso tienen cualquiera de los significados
 30 indicados y pueden, en cada caso, ser iguales o diferentes de cualquier otro elemento. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo).

Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, ó 1. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_6) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_4) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_4) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi.

Algunos ejemplos de alquil- $S(O)_m$ - son metilsulfanilo- (CH_3-S-), metanosulfinilo- ($CH_3-S(O)-$), metanosulfonilo ($CH_3-S(O)_2-$), etilsulfanilo- (CH_3-CH_2-S-), etanosulfinilo- ($CH_3-CH_2-S(O)-$), etanosulfonilo ($CH_3-CH_2-S(O)_2-$), 1-metiletilsulfanilo- ($(CH_3)_2CH-S-$), 1-metiletanosulfinilo- ($(CH_3)_2CH-S(O)-$), 1-metiletanosulfonilo ($(CH_3)_2CH-S(O)_2-$). En una realización de la invención, el número m se selecciona entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número m en cualquier caso en el que ocurra es, independiente de su significado en otros casos en los que

ocurra, 0. En otra realización, el número m en cualquier caso en el que ocurra es, independiente de su significado en otros casos en los que ocurra, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede estar sin sustituir, es decir, no tiene sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes flúor, que pueden estar ubicados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Algunos ejemplos de grupos alquil-S(O)_m- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanilo- ($\text{CF}_3\text{-S-}$), trifluorometanosulfinilo- ($\text{CF}_3\text{-S(O)-}$) y trifluorometanosulfonilo ($\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$).

Las explicaciones anteriormente expuestas con respecto a los grupos alquilo se aplican de manera correspondiente a restos hidrocarburo insaturados, es decir, grupos alquenilo, que en una realización de la invención contienen un doble enlace, y grupos alquinilo, que en una realización de la invención contienen un triple enlace.

- Por lo tanto, por ejemplo, los grupos alquenilo y alquinilo pueden asimismo ser lineales o ramificados, y los grupos alquenilo y alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, siempre que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. Los
- 5 dobles enlaces y triples enlaces pueden estar presentes en cualquier posición. El número de átomos de carbono en un grupo alquenilo o alquinilo puede ser 2, 3, 4, 5 ó 6, por ejemplo 2, 3, 4 ó 5, ó 2, 3 ó 4. Algunos ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilhex-4-enilo, etinilo, prop-1-inilo,
- 10 prop-2-inilo (propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, hex-4-inilo y hex-5-inilo. En una realización de la invención, un grupo alquenilo o alquinilo contiene por lo menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace ni de un triple enlace.
- 15 Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiilo (grupos alquilo divalentes), incluyendo cadenas de uno o más grupos $C(R^{26})(R^{26})$ y cadenas de uno o más grupos $C(R^{18})(R^{18})$ cuyos grupos, como tales, y las cadenas de dichos grupos son grupos alcanodiilo en caso de que R^{26} y R^{18} se elijan entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4), o son grupos alcanodiilo
- 20 sustituidos en caso de que cualquiera de los grupos R^{26} y R^{18} tenga un significado distinto de hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4). Asimismo, la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido puede también considerarse un grupo alcanodiilo. Por lo tanto, los grupos alcanodiilo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el
- 25 mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Algunos ejemplos de grupos alcanodiilo son
- CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-
 -, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-
 -, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-. Algunos ejemplos
- 30 de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor, o 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes flúor, o 1 ó 2 sustituyentes flúor son,

por ejemplo, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) pueden no estar sustituidos, es decir, no portar sustituyentes alquilo, o estar sustituidos, por ejemplo por 1, 2, 3 ó 4, o con 1 ó 2 sustituyentes alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) iguales o diferentes, por ejemplo por grupos metilo, donde los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. Los grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor pueden estar sin sustituir, es decir, no tienen sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes flúor, o con 1 ó 2 sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los ejemplos del grupo cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) son ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. Las explicaciones con respecto a grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo insaturados, tales como grupos cicloalquenilo que pueden estar presentes en el grupo R^{24} y que, en una realización de la invención, contienen un doble enlace que puede estar presente en cualquier posición, y a grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiilo), donde

estos últimos grupos pueden estar presentes en caso de que dos de los grupos R^{26} junto con los miembros comprendidos en la cadena formen un anillo o dos de los grupos R^{18} junto con el átomo de carbono que los tiene formen un anillo. Asimismo, la parte cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido puede también considerarse un grupo cicloalcanodiilo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiilo, tal como un anillo formado por dos de los grupos R^{26} junto con los miembros de cadena comprendidos, está conectado a los grupos adyacentes, pueden estar ubicados en cualquier posición y pueden comenzar en el mismo átomo de carbono del anillo o en átomos de carbono del anillo diferentes, a menos que se especifique otra cosa.

En grupos fenilo sustituidos, incluyendo grupos fenilo que representan el anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que representa R^{24} , los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden ubicarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido tal como un grupo heteroarilo porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar ubicado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos esos isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, un grupo fenilo sustituido, y asimismo otro grupo sustituido tal como un grupo heteroarilo, porta 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes.

En los grupos heterocíclicos, incluyendo el grupo Het^1 y anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en elementos estructurales en los compuestos de la fórmula

I, tales como el anillo A, o el anillo de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} , o un anillo formado por un grupo R^{25} y un grupo R^{26} junto con los miembros que componen la cadena, o un anillo formado por un grupo R^{13} o R^{14} con uno de los grupos R^{21} y R^{22} y los átomos de carbono que tienen estos grupos, por ejemplo, los miembros hetero del anillo especificados en la definición respectiva pueden estar presentes en cualquier combinación y ubicados en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. En otra realización de la invención, dos miembros hetero del anillo en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de la fórmula I no puede estar presente en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos miembros de anillo hetero de la serie que consiste en átomos O, S y N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. Algunos ejemplos de dichas series son los miembros hetero del anillo O, S y $N(R^0)$, o O, S y $N(R^{32})$, o O, S y $N(R^{34})$, o O, S y $N(R^{60})$, o los miembros hetero del cadena O, S y $N(R^{17})$ que son parte de un anillo. En otra realización de la invención, dos miembros de anillo hetero de la serie que consiste en $S(O)$ y $S(O)_2$ no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En un anillo heterocíclico aromático, la elección de los miembros de anillo hetero y sus posiciones está limitada por el pre-requisito de que el anillo sea aromático, es decir, comprende un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. El resto de un anillo heterocíclico, aromático, de 5 miembros a 6 miembros, monocíclico, que puede estar presente en el anillo de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} , también puede designarse como grupo heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros, monocíclico. El átomo de nitrógeno del anillo en dicho grupo heteroarilo que tiene el grupo R^{32} es el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros tal como pirrol, pirazol o imidazol al que está unido un átomo o grupo exocíclico tal como un átomo de hidrógeno, y puede estar presente una vez sólo en un anillo aromático de 5 miembros justo como los miembros hetero del anillo O y S. Algunos ejemplos de anillos a partir de los cuales puede obtenerse dicho

grupo heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), piridina, piridazina, pirimidina y pirazina. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros comprende un miembro hetero del anillo que se define como se ha indicado, y en otra realización de la invención dicho grupo heteroarilo se elige entre tiofenilo, tiazolilo y piridinilo, en otra realización entre tiofenilo y pirazolilo, en otra realización entre piridinilo, tiofenilo y pirazolilo, en otra realización entre tiofenilo y piridinilo, y en otra realización es tiofenilo. Un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico puede estar unido por cualquier átomo de carbono del anillo o, en el caso de un anillo de 5 miembros que comprende un miembro de anillo hetero $N(R^{32})$, por un átomo de nitrógeno del anillo, donde en el último caso el enlace mediante el cual el grupo heteroarilo está unido al resto de la molécula, reemplaza al grupo R^{32} . En una realización de la invención, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico está unido por un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo tiofenilo (grupo tienilo) puede ser tiofen-2-ilo (2-tienilo) o tiofen-3-ilo (3-tienilo), furanilo puede ser furan-2-ilo o furan-3-ilo, piridinilo (piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, pirazolilo puede ser 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2H-pirazol-3-ilo, imidazolilo puede ser 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazolil-4-ilo, tiazolilo puede ser tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo.

En grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos sustituidos, los sustituyentes se pueden localizar en cualquier posición, por ejemplo en un grupo tiofen-2-ilo o un grupo furan-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tiofen-3-ilo o en un grupo furan-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo piridin-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico sustituido está sustituido por 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes. En general, además de tener opcionalmente los sustituyentes indicados

en la definición del grupo, los átomos de nitrógeno adecuados del anillo en un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que representa R^{24} o el anillo aromático que comprende los grupos Y y Z que se representan en la fórmula I, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo piridinilo, también puede tener un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presente en forma de un N-óxido.

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros monocíclicos se aplican correspondientemente a los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos que se analizan a continuación, que pueden aparecer en el anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} y que también pueden designarse como un grupo heteroarilo bicíclico.

Los anillos de los grupos Het^1 pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, por ejemplo de 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros, o de 4 miembros o 5 miembros, o de 5 miembros o 6 miembros. El grupo Het^1 puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, Het^1 está unido mediante un átomo de carbono del anillo. Algunos ejemplos de grupos Het^1 , a partir de uno cualquiera o más de los cuales puede elegirse Het^1 , son azetidínilo que incluye azetidín-1-ilo, oxetanilo que incluye oxetan-3-ilo, tetrahydrofuranoílo que incluye tetrahydrofurano-2-ilo y tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahydrotiofenilo que incluye tetrahydrotiofen-2-ilo y tetrahydrotiofen-3-ilo, 1-oxo-tetrahydrotiofenilo que incluye 1-oxo-tetrahydrotiofen-2-ilo y 1-oxo-tetrahydrotiofen-3-ilo, 1,1-dioxo-tetrahydrotiofenilo que incluye 1,1-dioxo-tetrahydrotiofen-2-ilo y 1,1-dioxo-tetrahydrotiofen-3-ilo, pirrolidinilo que incluye pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, tetrahydropiranilo que incluye tetrahydropiran-2-ilo, tetrahydropiran-3-ilo y tetrahydropiran-4-ilo, tetrahydrotiopiranilo que incluye tetrahydrotiopiran-2-ilo, tetrahydrotiopiran-3-ilo y tetrahydrotiopiran-4-ilo, piperidinilo que incluye piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, oxepanilo que incluye oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, azepanilo que incluye azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, 1,3-dioxolanilo que incluye 1,3-dioxolan-2-ilo y 1,3-dioxolan-4-ilo, imidazolidinilo que incluye imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo e imidazolidin-4-ilo, [1,3]oxazolidinilo que incluye

[1,3]oxazolidin-2-ilo, [1,3]oxazolidin-3-ilo, [1,3]oxazolidin-4-ilo y [1,3]oxazolidin-5-ilo, [1,3]tiazolidinilo que incluye [1,3]tiazolidin-2-ilo, [1,3]tiazolidin-3-ilo, [1,3]tiazolidin-4-ilo y [1,3]tiazolidin-5-ilo, [1,3]dioxanilo que incluye [1,3]dioxan-2-ilo, [1,3]dioxan-4-ilo y [1,3]dioxan-5-ilo, [1,4]dioxanilo que incluye [1,4]dioxan-2-ilo, piperazinilo que incluye piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo, morfolinilo que incluye morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, tiomorfolinilo que incluye tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolinilo que incluye 1-oxo-tiomorfolin-2-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-3-ilo y 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo que incluye 1,1-dioxo-tiomorfolin-2-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-3-ilo y 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, [1,4]oxazepanilo o [1,4]tiazepanilo. Además de los grupos oxo en los miembros del anillo S(O) y S(O)₂ y los grupos alquilo que representa R⁶⁰, el grupo Het¹ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes según se ha indicado, que pueden estar ubicados en cualquier posición.

El anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros, que está saturado o insaturado y que contiene 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N, N(R³²), O, S, S(O) y S(O)₂, cuyo anillo representa R²⁴, puede comprender 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros de anillo. En una realización de la invención, un anillo bicíclico que representa R²⁴ está condensado o unido por un puente. Un anillo insaturado puede estar parcialmente insaturado, es decir, no es aromático, y contiene, por ejemplo, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, o puede ser aromático y puede ser un anillo tal como un anillo de benceno, por ejemplo, y en total, el número de dobles enlaces dentro de un anillo insaturado puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En un anillo bicíclico, los dos anillos individuales pueden estar, independientemente entre sí, saturados o parcialmente insaturados o ser aromáticos. En una realización de la invención, un anillo de 3 miembros o 4 miembros que representa R²⁴ está saturado. El anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros puede ser un anillo carbocíclico, es decir, contener 0 (cero) miembros hetero del anillo, o un anillo heterocíclico en el que los miembros hetero del anillo pueden estar presentes como se ha indicado. En un anillo

heterocíclico bicíclico, uno o los dos anillos individuales pueden contener miembros hetero del anillo. En caso de que los átomos de nitrógeno estén presentes como miembros de anillo hetero en un anillo bicíclico, también pueden estar presentes en una posición de fusión o una posición puente. El enlace libre mediante el cual está
5 unido el anillo al grupo R^{23} se puede ubicar en cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo adecuado. En una realización de la invención, el enlace libre está ubicado en un átomo de carbono del anillo. En general, además de los grupos oxo en los miembros del anillo $S(O)$ y $S(O)_2$ y los sustituyentes R^{32} en los átomos de carbono del anillo, el anillo de 3 a 10 miembros está opcionalmente
10 sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado, que pueden estar ubicados en cualquier posición.

El anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24}
15 comprende grupos cicloalquilo (C_3-C_7), grupos fenilo, grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros y grupos saturados monocíclicos de 4 miembros a 7 miembros como se comprenden por las definiciones del grupo Het^1 referido anteriormente. Todos estos grupos son, por lo tanto, ejemplos de dicho anillo de 3 a 10 miembros, y todas las explicaciones dadas
20 anteriormente con respecto a estos grupos se aplican de manera correspondiente a dicho anillo de 3 a 10 miembros, a menos que se especifique lo contrario en la definición de dicho anillo de 3 a 10 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los sustituyentes en estos grupos, cuando se representa dicho anillo de 3 miembros a 10 miembros, tal como en un grupo fenilo que representa dicho anillo de 3 miembros a 10 miembros, puede ser entonces como se especifica en la definición de R^{24} .
25 Como ejemplos adicionales de grupos cíclicos que están comprendidos por dicho grupo de 3 miembros a 10 miembros, pueden mencionarse grupos cicloalquenilo (C_5-C_7), grupos naftalenilo y grupos naftalenilo hidrogenados, grupos indenilo y grupos indenilo hidrogenados, grupos heterocíclicos bicíclicos y grupos
30 bicicloalquilos y bicicloalquenilos y análogos hetero de los mismos.

En un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) que representa R^{24} , el número de átomos de carbono del anillo puede ser 5, 6 ó 7, Algunos ejemplos de grupos cicloalquenilo son ciclopentenilo que incluye ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexilo que incluye ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo, y cicloheptilo que incluye ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Los grupos cicloalquenilo que representa R^{24} pueden no estar sustituidos o estar sustituidos como se indica con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} , por ejemplo por uno o más, ó 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo por grupos metilo, que pueden estar ubicados en cualquier posición. Algunos ejemplos de dichos grupos cicloalquenilo sustituido con alquilo son 1-metilciclopent-2-enilo, 1-metilciclopent-3-enilo, 2,3-dimetilciclohex-2-enilo y 3,4-dimetilciclohex-3-enilo. Los grupos cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, es decir, no están sustituidos por flúor y no portan ningún sustituyente flúor, o están sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o por 1, 2, 3, 4 ó 5, o por 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes flúor. Los grupos cicloalquenilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los átomos de flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquenilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquenilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclohex-2-enilo, 1-fluorociclohex-3-enilo y 4,4-difluorociclohex-2-enilo.

Los grupos naftalenilo (grupos naftilo) que representa R^{24} pueden ser grupos naftalen-1-ilo (1-naftilo) y naftalen-2-ilo (2-naftilo), y están opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo por 1, 2, 3, 4 ó 5, o por 1, 2 ó 3, por ejemplo por 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado anteriormente. Los sustituyentes en un grupo naftalenilo sustituido pueden estar ubicados en cualquier posición, por ejemplo en la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8 en el caso de un grupo naftalen-1-ilo monosustituido en la posición 1, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8 en el caso de un grupo naftalen-2-ilo monosustituido. Asimismo, en un grupo naftalenilo que porta dos o más sustituyentes, los

sustituyentes pueden estar ubicados en el anillo al que está unido el resto de la molécula, y/o en el otro anillo. Algunos ejemplos de grupos naftalenilo hidrogenados que representa R^{24} son dihidronaftalenilo que incluye 1,4-dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo que incluye 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo que incluye 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalenilo y decahidronaftalenilo. Los grupos naftalenilo hidrogenados pueden estar unidos al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono del anillo en un anillo aromático saturado o parcialmente insaturado y están opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado anteriormente, que pueden estar ubicados en cualquier posición.

Los grupos indenilo que representa R^{24} pueden ser 1H-inden-1-ilo, 1H-inden-2-ilo, 1H-inden-3-ilo, 1H-inden-4-ilo, 1H-inden-5-ilo, 1H-inden-6-ilo o 1H-inden-7-ilo, por ejemplo, y están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado anteriormente, que pueden estar ubicados en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos indenilo hidrogenados que representa R^{24} son indanilo (2,3-dihidro-1H-indenilo) y octahidroindenilo (= octahidro-1H-indenilo), que pueden estar unidos al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono del anillo en un anillo aromático saturado o parcialmente insaturado, por ejemplo mediante la posición 1, la posición 2, la posición 4 o la posición 5 en el caso de un grupo indanilo, y están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, ó 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado anteriormente, que pueden estar ubicados en cualquier posición.

En una realización de la invención, los grupos heterocíclicos bicíclicos que representa R^{24} son grupos bicíclicos condensados en los que dos anillos tienen un enlace en común, y pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos como se ha indicado anteriormente con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} en general. Pueden contener 1, 2, 3, 4 ó 5 dobles enlaces dentro de los anillos. Ambos anillos pueden estar saturados, o uno de los

anillos puede estar saturado o parcialmente insaturado y el otro anillo puede estar parcialmente insaturado o ser aromático, o ambos anillos pueden ser aromáticos, es decir, comprender un sistema cíclico de seis electrones π deslocalizados. En una realización de la invención, ambos anillos son aromáticos o uno de los anillos es aromático y el otro anillo está parcialmente insaturado y comprende por lo menos un doble enlace debido a la condensación al anillo aromático. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico bicíclico comprende 8, 9 ó 10 miembros del anillo y dos anillos de 5 miembros condensados o dos anillos de 6 miembros condensados o un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros o un anillo de 7 miembros condensado a un anillo de 5 miembros, en otra realización 9 ó 10 miembros del anillo y dos anillos de 6 miembros condensados a un anillo de 5 miembros. Los miembros de anillo hetero pueden estar presentes en ambos anillos de un grupo heterocíclico bicíclico o en uno de los anillos solamente, y el otro no contener miembros de anillo hetero. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden ser comunes a ambos anillos. Además de ser un miembro hetero del anillo en anillos de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} tal como anillos saturados, un átomo de nitrógeno del anillo que tiene un grupo R^{32} puede ser el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros condensado en un grupo heterocíclico bicíclico aromático, tal como en un pirrol, pirazol o imidazol condensado, al que está unido un átomo o grupo exocíclico. Algunos ejemplos de anillos de los cuales puede derivar un grupo bicíclico condensado son indol, isoindol, benzo[b]tiofeno, benzofurano, benzo[1,3]dioxol ([1,3]benzodioxol, 1,2-metilenodioxibenceno), benzo[1,3]oxazol, benzo[1,3]tiazol, benzoimidazol, cromano, isocromano, benzo[1,4]dioxano ([1,4]benzodioxano, 1,2-etilenodioxibenceno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, pirroloazepinas, imidazoazepinas, tienotiofenos, tienopirroles, tienopiridinas, naftiridinas y los respectivos anillos en los que uno, o todo o parte de los dobles enlaces están hidrogenados, es decir, reemplazados con enlaces sencillos, tales como, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, decahidroisoquinolina. Un grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del

anillo. En una realización de la invención, un grupo heteroaromático bicíclico está unido mediante un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo indolilo puede ser indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6- o indol-7-ilo, un grupo benzoimidazolilo puede ser 1H-benzoimidazol-1-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-4-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-6-ilo o 1H-benzoimidazol-7-ilo, un grupo benzo[1,4]dioxanilo puede ser benzo[1,4]dioxan-2-ilo, benzo[1,4]dioxan-5-ilo o benzo[1,4]dioxan-6-ilo, un grupo quinolinilo (grupo quinolilo) puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo, un grupo isoquinolinilo puede ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo. En un grupo heteroaromático bicíclico sustituido, los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición deseada tal como, por ejemplo, en un grupo indol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7, en un grupo indol-5-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7, en un grupo 1H-benzoimidazol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7. En general, además de los sustituyentes indicados anteriormente, un grupo heterocíclico bicíclico puede también portar átomos de nitrógeno del anillo adecuados en anillos aromáticos, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo quinolinilo o grupo isoquinolinilo, un sustituyente óxido -O- puede estar presente como un N-óxido.

En una realización de la invención, los grupos bicicloalquilo y bicicloalquenilo que representa R^{24} son grupos puenteados de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización de 7 miembros a 10 miembros, y bicíclicos, que contienen átomos de carbono sólo como miembros de anillo, es decir, pueden obtenerse a partir de bicicloalcanos y bicicloalquenos carbocíclicos, o que también pueden contener miembros hetero del anillo como se ha indicado anteriormente, es decir, pueden obtenerse a partir de los aza-, oxa- y tia-bicicloalcanos y -bicicloalquenos heteroanálogos respectivos. Si contienen miembros hetero del anillo, en una realización contienen un miembro hetero del anillo, por ejemplo un miembro del

- anillo elegido entre la serie que consiste en N, N(R³²) y O. Los miembros hetero del anillo pueden estar presentes en cualquier posición deseada en el sistema de anillos bicíclico incluyendo posiciones en los puentes y, en el caso de átomos de nitrógeno, posiciones en las cabezas de los puentes. El bicicloalqueno y sus análogos hetero pueden contener uno o más dobles enlaces dentro de los anillos. En una realización de la invención, pueden contener uno o dos dobles enlaces, en otra realización un doble enlace, dentro del anillo. El bicicloalquilo y el bicicloalqueno pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo. El enlace libre puede estar ubicado en cualquier posición estereoquímica, por ejemplo en una posición exo o en una posición endo. El bicicloalquilo y el bicicloalqueno y sus análogos hetero están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente, por ejemplo con sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₅), HO-, HO-CH₂- (hidroximetil-) y oxo, en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos bicicloalquilo y bicicloalqueno y análogos hetero de los mismos son norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.1.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, biciclo[3.2.1]octilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo.
- Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro y en otra realización flúor.
- Un grupo oxo, es decir, un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está unido. Por lo tanto, si un grupo CH₂ está sustituido por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un grupo oxo no puede aparecer como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo. De forma análoga, un grupo metileno que puede estar presente como un sustituyente en el anillo A y en este caso es un grupo CH₂ unido a través de un doble enlace, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está unido, formando de esta manera el grupo C=CH₂.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden todos, independientemente unos de otros, tener la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto el antípodo levorrotatorio como el dextrorrotatorio, en forma enantioméricamente pura y en forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo con una proporción molar de los dos enantiómeros de 99:1 o mayor, y en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo con una proporción molar de los isómeros cis/trans de 99:1 o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans puede aparecer, por ejemplo, en anillo sustituidos, tales como el anillo A, y en dobles enlaces. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Las sales fisiológicamente aceptables, incluyendo sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de la fórmula I en general comprenden un componente de sal no tóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de la

5 fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxycarbonilo, HO-C(O)-), y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, o amoníaco o

10 compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se realizan según procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Algunos ejemplos de sales de grupos ácidos son, por lo tanto, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio que pueden portar uno o más grupos

15 orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético,

20 ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que pueden en general prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo

25 básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerabilidad fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo

30 por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir,

- aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C_1-C_4), como también metabolitos activos de compuestos de la fórmula I y profármacos de los compuestos de la fórmula I, es decir, compuestos que *in vitro* pueden no necesariamente exhibir actividad farmacológica pero que *in vivo* se transforman en compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I, por ejemplo, compuestos que se transforman por hidrólisis metabólica en un compuesto de la fórmula I, como los compuestos en los que un grupo ácido carboxílico está presente en forma esterificada o en la forma de una amida.
- 10 El anillo A puede ser monocíclico, es decir, comprender un sólo anillo, o bicíclico, es decir, comprender dos anillos que tienen dos o más miembros de anillo y uno o más enlaces en común, y por lo tanto puede estar puenteado o condensado, o ser espirocíclico, es decir, comprender dos anillos que tienen un miembro de anillo en común. El número de miembros de anillo en el anillo A puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12. En una realización de la invención, el anillo A es de 3 miembros a 11 miembros, en otra realización de 3 miembros a 10 miembros, en otra realización de 3 miembros a 8 miembros, en otra realización de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 10 miembros, en otra realización de 5 miembros a 8 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 6 miembros a 8 miembros, en otra realización de 6 miembros o de 7 miembros. En una realización de la invención, un anillo monocíclico que representa A es de 3 miembros a 8 miembros, en otra realización de 3 miembros a 7 miembros, en otra realización de 5 miembros a 8 miembros, en otra realización de 5 miembros a 7 miembros, en otra realización de 6 miembros a 8 miembros, en otra realización de 6 miembros o de 7 miembros, en otra realización de 3 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. En una realización de la invención, un anillo bicíclico que representa A es de 6 miembros a 12 miembros, en otra realización de 7 miembros a 12 miembros, en otra realización de 6 miembros a 10 miembros, en otra realización de 7 miembros a 10 miembros, en otra realización de 6 miembros a 8 miembros, en otra realización de 7 miembros o de 8 miembros. En una realización de la invención, un anillo espirocíclico que representa A es de 7 miembros a 12 miembros, en otra realización de 8 miembros a 12 miembros, en otra realización de 7 miembros a 11 miembros, en

otra realización de 8 miembros a 11 miembros. En todas estas realizaciones, el número de miembros de anillo en el anillo A puede tener todos los valores del número general de miembros de anillo, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, que están comprendidos por la realización respectiva. En caso de que el anillo A sea un

5 anillo espirocondensado, en una realización de la invención comprende el anillo que no tiene los grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$, 3, 4, 5 ó 6 miembros de anillo incluyendo el átomo espiro, en otra realización 3, 4 ó 5 miembros de anillo incluyendo el átomo espiro. En una realización de la invención, el anillo A es un anillo monocíclico o bicíclico, en otra realización un anillo monocíclico o espirocíclico, en otra realización

10 es un anillo monocíclico, en otra realización es un anillo bicíclico, en otra realización es un anillo espirocíclico, donde, en todas estas realizaciones, los anillos son como es han indicado anteriormente o como se indican a continuación en la presente memoria.

15 El átomo de carbono en el anillo A que tiene los dos grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$, puede estar presente en cualquier posición del anillo que permita la unión de los dos grupos. Los miembros hetero de anillo en el anillo A pueden estar presentes en cualquier combinación y pueden estar ubicados en cualquier posición adecuada, donde, en general, los dos miembros de anillo en el anillo A que son adyacentes al

20 átomo de carbono del anillo que tiene los grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$ son átomos de carbono, como también se representa en la fórmula I por los dos vértices (esquinas) en la línea circunferencial del anillo A que, como el vértice de la línea circunferencial que representa el átomo de carbono que tiene los dos grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$, representan átomos de carbono como es habitual en dicha fórmula estructural. En

25 los anillos bicíclicos que representa A, los miembros hetero de anillo pueden estar presentes en los puentes y, en el caso de átomos de nitrógeno, en las cabezas de puente. De forma análoga, como se ha mencionado con respecto a anillos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I en general, en una realización de la invención, dos miembros hetero de anillo entre la serie que consiste en $N(R^0)$, O y S

30 no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos miembros hetero de anillo entre la serie que consiste en $N(R^0)$, O y S están separados por al menos dos átomos de carbono del anillo, en otra realización dos

- miembros hetero de anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos miembros hetero de anillo están separados por al menos dos átomos de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de miembros hetero de anillo en el anillo A es 0 ó 1, en otra realización es 1, y en otra
- 5 realización es 0, es decir, en esta última realización, el anillo A es un anillo carbocíclico. En una realización de la invención, los miembros hetero de anillo en un anillo heterocíclico que representa A se eligen entre O, S, S(O) y S(O)₂, en otra realización entre S, S(O) y S(O)₂, en otra realización entre S(O) y S(O)₂, en otra realización entre O y S, en otra realización entre O y N(R⁰), en otra realización son
- 10 átomos de O, en otra realización son átomos de S, y en otra realización son grupos N(R⁰). El doble enlace que puede estar presente en el anillo A puede estar ubicado en cualquier posición adecuada. En una realización de la invención, el anillo A es un anillo de 3 miembros a 12 miembros en caso de que esté saturado, y un anillo de 5 miembros a 12 miembros en caso de que comprenda un doble enlace, donde en
- 15 estas realizaciones todas la demás características de los anillos son como se han indicado anteriormente o como se indican a continuación. En una realización de la invención, el anillo A está saturado y, por lo tanto, no comprende un doble enlace en el anillo, en otra realización el anillo A comprende un doble enlace.
- 20 Algunos ejemplos de anillos A, a partir de uno o más de los cuales se elige el anillo A en una realización de la invención, son anillos cicloalcano (C₃-C₈), anillos cicloalcano (C₅-C₈), ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, anillos cicloalqueno (C₅-C₈), ciclopent-3-eno en el que el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en
- 25 posición 1, ciclohex-3-eno en el que el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en posición 1, ciclohept-3-eno en el que el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en posición 1, ciclohept-4-eno en el que el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en posición 1, tetrahidrofurano con posición de unión 3, tetrahidrotiofeno y 1-oxo-
- 30 tetrahidrotiofeno y 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno, todos con posición de unión 3, pirano con posición de unión 3, pirano con posición de unión 4, tetrahidrotiopirano y 1-oxo-tetrahidrotiopirano y 1,1-dioxo-tetrahidrotiopirano, todos con posición de unión 3,

- tetrahidrotiopirano y 1-oxo-tetrahidrotiopirano y 1,1-dioxo-tetrahidrotiopirano, todos con posición de unión 4, oxepano con posición de unión 3, oxepano con posición de unión 4, tiepano y 1-oxo-tiepano y 1,1-dioxo-tiepano, todos con posición de unión 3, tiepano y 1-oxo-tiepano y 1,1-dioxo-tiepano, todos con posición de unión 4,
- 5 biciclo[2.2.1]heptano con posición de unión 2, biciclo[3.1.1]heptano con posición de unión 3, biciclo[3.2.1]octano con posición de unión 3, biciclo[5.1.0]octano con posición de unión 4, biciclo[2.2.1]hept-5-eno con posición de unión 2, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano con posición de unión 2, espiro[2,4]heptano con posición de unión 5, espiro[2,5]octano con posición de unión 6, espiro[2,6]nonano con
- 10 posición de unión 5, espiro[2,6]nonano con posición de unión 6, 1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano con posición de unión 7, 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano con posición de unión 8, 1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano con posición de unión 7, o 1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano con posición de unión 8, estando todos ellos opcionalmente
- 15 sustituidos como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación e incluyendo, por ejemplo, anillos ciclohexano sustituidos, tales como 2-fluoro-ciclohexano, 3-fluoro-ciclohexano, 4-fluoro-ciclohexano, 4-[alquil (C₁-C₄)]-ciclohexano, 4-metil-ciclohexano, 4-etil-ciclohexano, 4-propil-ciclohexano, 4-[alquil (C₁-C₄)-O]-ciclohexano, 4-metoxi-ciclohexano o 4-etoxi-ciclohexano, donde en todos
- 20 estos anillos ciclohexano sustituidos, el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en posición 1, y donde la declaración "con posición de unión" significa con respecto a todos los grupos indicados que el átomo de carbono que tienen los dos grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ está en la posición especificada del anillo respectivo.
- 25 El número de sustituyentes que pueden estar opcionalmente presentes en el anillo A depende del tamaño y el tipo del anillo A y del número de miembros hetero de anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en los átomos de carbono del anillo en el anillo A es 1, 2, 3 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En
- 30 todas las posiciones de los átomos de carbono del anillo en el anillo A que no tienen un sustituyente, están presentes átomos de hidrógeno. Los sustituyentes en el anillo A pueden estar presentes en cualquier posición adecuada. En el caso de que el

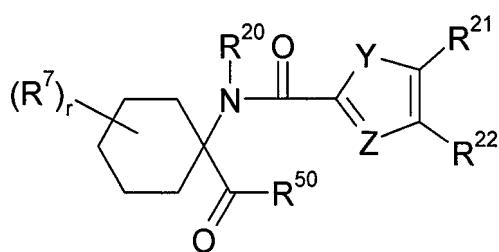
anillo A sea un anillo de 4 miembros a 12 miembros, en una realización de la invención los sustituyentes están presentes opcionalmente sólo en los átomos de carbono del anillo que no son adyacentes al átomo de carbono que tienen los grupos $N(R^{20})$ y $C(O)-R^{50}$, pero no en las posiciones adyacentes a dicho átomo de carbono.

- 5 En una realización de la invención, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en átomos de carbono en el anillo A, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, H_2N- , R^1-NH- , $R^1-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-NH-$, $R^1-C(O)-N(R^1)-$, $R^1-S(O)_2-NH-$, $R^1-S(O)_2-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, $NC-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en
- 10 halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $R^1-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, $NC-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, H_2N- , R^1-NH- , $R^1-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-NH-$, $R^1-C(O)-N(R^1)-$, $R^1-S(O)_2-NH-$, $R^1-S(O)_2-N(R^1)-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en
- 15 halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $R^1-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$ y oxo, en otra realización entre la serie que
- 25 consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alquenilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$ y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, oxo y metileno, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , $HO-$, R^1-O- , $R^1-C(O)-O-$ y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , $HO-$, R^1-O- y oxo, en
- 30

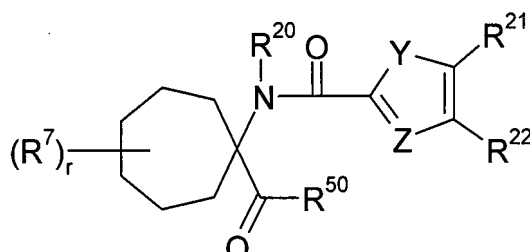
otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , HO- y R^1 -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 y R^1 -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 y R^2 , en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , HO- y R^1 -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R^1 y R^1 -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO- y R^1 -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y R^1 , y en otra realización los sustituyentes que están opcionalmente presentes en átomos de carbono en el anillo A son sustituyentes R^1 , donde todos los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y donde todos los grupos alquilo, alqueno y cicloalquilo en los sustituyentes del anillo A están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_4), como se aplica en general a grupos alquilo, alqueno y cicloalquilo en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en el anillo A no tiene más de un sustituyente elegido entre la serie que consiste en HO-, R^1 -O-, fenil-alquil (C_1 - C_4)-O-, R^1 -C(O)-O-, R^1 -S(O)₂-O-, R^1 -S(O)_m-, H_2N -, R^1 -NH-, R^1 -N(R^1)-, R^1 -C(O)-NH-, R^1 -C(O)-N(R^1)-, R^1 -S(O)₂-NH-, R^1 -S(O)₂-N(R^1)-, H_2N -S(O)₂-, R^1 -NH-S(O)₂-, R^1 -N(R^1)-S(O)₂- y F_5S -. En una realización de la invención, el número de sustituyentes F_5S - en el anillo A no es mayor que uno. En una realización de la invención, el número de sustituyentes oxo en el anillo A no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno. En una realización de la invención, el número de sustituyentes metileno en el anillo A no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno. En una realización de la invención, los sustituyentes halógeno en el anillo A son sustituyentes flúor.

25

En caso de que el anillo A sea un anillo de ciclohexano o un anillo de cicloheptano, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I también pueden representarse por las fórmulas Ia y Ib, respectivamente,



Ia



Ib

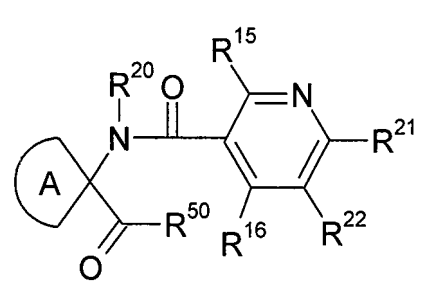
en las que Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ se definen como en los compuestos de la fórmula I, R⁷ se define como los sustituyentes que están opcionalmente presentes en el anillo

- 5 A en los compuestos de la fórmula I, es decir, R⁷ se elige entre la serie que consiste en halógeno, R¹, R², alqueno (C₂-C₆), HO-, R¹-O-, fenil-alquil (C₁-C₄)-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, R¹-S(O)_m-, H₂N-, R¹-NH-, R¹-N(R¹)-, R¹-C(O)-NH-, R¹-C(O)-N(R¹)-, R¹-S(O)₂-NH-, R¹-S(O)₂-N(R¹)-, R¹-C(O)-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R¹-NH-S(O)₂-, R¹-N(R¹)-S(O)₂-, F₅S-, NC-,
- 10 oxo y metileno, o entre cualquiera de las otras series de sustituyentes indicadas en la presente memoria, por ejemplo, entre la serie que consiste en halógeno, R¹, R², HO-, R¹-O- y oxo, o entre la serie que consiste en halógeno y R¹, y el número r puede ser hasta 10 en los compuestos de la fórmula Ia y hasta 12 en los compuestos de la fórmula Ib, tal como en caso de que el anillo de ciclohexano o
- 15 cicloheptano esté perfluorado. En una realización de la invención, el número r en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización el número r es 1, y en otra realización el número r es 0, es decir, en esta última realización, el anillo de ciclohexano o el anillo de cicloheptano
- 20 representado en las fórmulas Ia y Ib no tiene un sustituyente R⁷ sino sólo átomos de hidrógeno. Los sustituyentes R⁷ pueden estar presentes en cualquiera de los átomos de carbono del anillo de ciclohexano y cicloheptano representado en las fórmulas Ia y Ib.

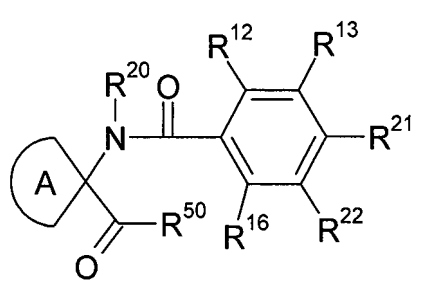
- 25 En el grupo C(R¹²)=C(R¹³) que representa el grupo divalente Y, el átomo de carbono que porta el grupo R¹³ está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo

R^{21} y el átomo de carbono que porta el grupo R^{12} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En el grupo $N=C(R^{14})$, el átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{14} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{21} y el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En el grupo $C(R^{15})$, el átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{15} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{21} y el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En una realización de la invención, Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ y $C(R^{15})=N$, en otra realización, de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En una realización de la invención, Y se selecciona entre la serie que consiste en S y $C(R^{12})=C(R^{13})$, en otra realización, de la serie que consiste en $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En otra realización de la invención, Y es $C(R^{12})=C(R^{13})$. En otra realización de la invención, Y es $C(R^{15})=N$.

En una realización de la invención, el grupo trivalente Z es $C(R^{16})$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ e Y se selecciona entre la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ e Y se selecciona entre la serie que consiste en S y $C(R^{12})=C(R^{13})$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ e Y se selecciona entre la serie que consiste en $C(R^{15})=N$ y $C(R^{12})=C(R^{13})$. En esta última realización, el anillo aromático en los compuestos de la fórmula I que comprende los miembros de anillo Y y Z es un anillo piridina o un anillo de benceno, respectivamente, y los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula Ic o de la fórmula Id,



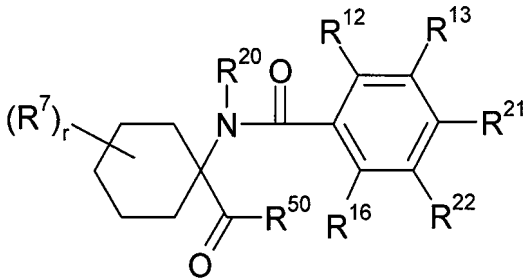
Ic



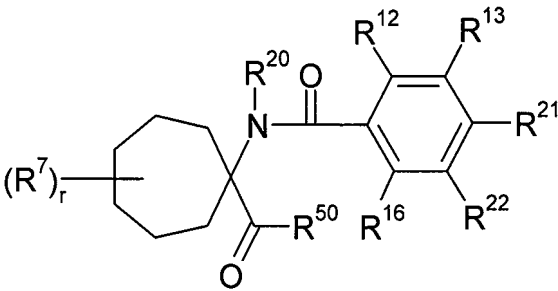
Id

en las que A, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ se definen como en los compuestos de la fórmula I o tienen cualquiera de sus otros significados indicados. En una realización de la invención, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es S. En otra realización de la invención, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹⁵)=N. En otra realización de la invención, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹²)=C(R¹³), es decir, en esta realización los compuestos de la fórmula I son los compuestos de la fórmula Id.

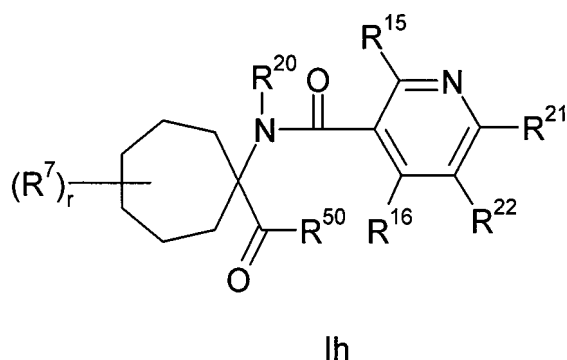
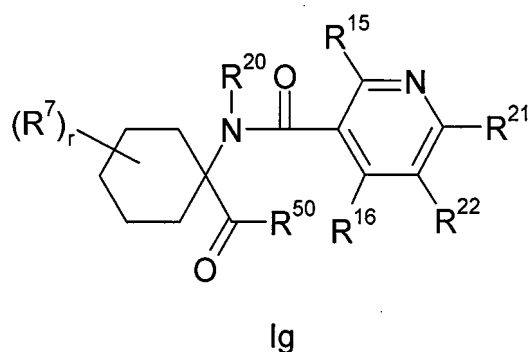
En una realización de la invención, en los compuestos de la fórmula Ia, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹²)=C(R¹³), es decir, los compuestos de esta realización son compuestos de la fórmula Ie, en otra realización, en los compuestos de la fórmula Ib, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹²)=C(R¹³), es decir, los compuestos de esta realización son compuestos de la fórmula If, en otra realización, en los compuestos de la fórmula Ia, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹⁵)=N, es decir, los compuestos de esta realización son compuestos de la fórmula Ig, y en otra realización, en los compuestos de la fórmula Ib, el grupo Z es C(R¹⁶) y el grupo Y es C(R¹⁵)=N, es decir, los compuestos de esta realización son compuestos de la fórmula Ih,



Ie



If



- en la que R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{20} a R^{22} y R^{50} en estos compuestos se definen como en los compuestos de la fórmula I o tienen cualquiera de sus otros significados indicados, y R^7 y r se definen como en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y, como en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, los sustituyentes R^7 pueden estar presentes en cualquiera de los átomos de carbono de los anillos de ciclohexano y cicloheptano representados en las fórmulas Ie, If, Ig y Ih. Todas las explicaciones sobre grupos y todas las definiciones y realizaciones especificadas anteriormente o a continuación con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican de manera correspondiente a los compuestos de todas las fórmulas que representan subgrupos de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia a Ih.
- 15 En una realización de la invención, R^0 se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización de la invención, R^0 es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^0 es alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo metilo.
- 20 En una realización de la invención, R^1 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_7) y cicloalquil (C_3 - C_7)-alquil (C_1 - C_2)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_6) y cicloalquil (C_3 - C_6)-alquil (C_1 - C_2)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_6) y cicloalquil (C_3 - C_6)- CH_2 -, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_4)- CH_2 -, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_6) y cicloalquilo (C_3 - C_6), en

- otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₄), en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), y en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), donde todos estos grupos están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor y en el caso de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, y, por lo tanto, también pueden ser grupos tales como, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-metil-ciclopropilo o 2,2-dimetil-ciclopropilo.
- 5 En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R² es un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), y en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes HO- y alquil (C₁-C₄)-O- en R² es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en R² no tiene más de un sustituyente elegido entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-. Algunos ejemplos de R², a partir de uno cualquiera o más de los cuales se elige R² en una realización de la invención, son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxietilo, metoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.
- 15 20 En una realización de la invención, R¹¹, R³⁰, R³³, R³⁵, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁷ y R⁵⁸ se eligen, independientemente de cualquier otro grupo R¹¹, R³⁰, R³³, R³⁵, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁷ y R⁵⁸, entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₂)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₂)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₂)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₂)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-CH₂-alquil-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), y en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇),
- 25 30

estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes, donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70} , están presentes opcionalmente uno o más sustituyentes flúor y en los grupos cicloalquilo están presentes opcionalmente uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), como se aplica en general a grupos alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo. En una realización de la invención, R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} se eligen, independientemente de cualquier otro grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), y en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes. En una realización de la invención, los grupos cicloalquilo (C_3-C_7) que están presentes en R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} son, independientemente de cualquier otro grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización cicloalquilo (C_3-C_4), por ejemplo ciclopropilo, y en otra realización cicloalquilo (C_5-C_6), por ejemplo, ciclohexilo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} en cualquiera de los grupos R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} es, independientemente de cualquier otro grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , independientemente de cualquier otro grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , no tiene un sustituyente R^{70} , sino que simplemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y, en el caso de grupos cicloalquilo, uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, cualquiera de los grupos R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , independientemente de cualquier otro grupo R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} , ni tiene un sustituyente R^{70} ni sustituyentes flúor ni, en el caso de grupos cicloalquilo, sustituyentes alquilo (C_1-C_4). Como ejemplos de R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} que tienen de forma ejemplar un grupo hidroxil alquil-O- como un sustituyente R^{70} , a partir de uno cualquiera o de todos esos ejemplos se eligen los grupos R^{11} , R^{30} , R^{33} , R^{35} , R^{54} , R^{55} , R^{57} y R^{58} en una realización de la invención, pueden mencionarse HO-alquil (C_1-C_4)-, HO-alquil (C_2-C_3)-, HO-CH₂-CH₂-, CH₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-, alquil

(C₁-C₃)-O-alquil (C₁-C₃)-, alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₂-C₃)-, alquil (C₁-C₂)-O-alquil (C₁-C₂)-, CH₃-O-CH₂-CH₂-, alquil (C₁-C₄)-O-CH₂-, CH₃-O-CH₂-.

En una realización de la invención, R¹⁰ se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R¹⁰ es hidrógeno. En otra realización de la invención, R¹⁰ es alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo.

En el caso en el que R¹³ o R¹⁴, junto con uno de los grupos R²¹ y R²² que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N(R¹⁷), O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de cadena son grupos iguales o diferentes C(R¹⁸)(R¹⁸), el grupo R²² es el grupo de la fórmula II y el grupo R²¹ forma una cadena junto con R¹³ o R¹⁴. La cadena formada, junto con el átomo de carbono que tiene R²¹ y el átomo de carbono que tiene R¹³ o R¹⁴ forma un anillo de 5 miembros a 7 miembros, que está condensado con el anillo aromático que comprende los grupos Y y Z representado en la fórmula I y que tiene el enlace entre el grupo Y y el átomo de carbono que tiene R²¹ en común con dicho anillo que comprende Y y Z. En una realización de la invención, dicha cadena consiste en 3 a 4 miembros de cadena y el anillo formado de esta manera es de 5 miembros a 6 miembros, y en otra realización dicha cadena consiste en 3 miembros de cadena y el anillo formado de esta manera es de 5 miembros. Los miembros hetero de cadena pueden estar presentes en cualquier posición en dicha cadena, con la condición de que dos miembros hetero de cadena no puedan estar presentes en posiciones adyacentes. Si están presentes miembros hetero de cadena, en una realización de la invención un miembro hetero de cadena está presente en una posición terminal de dicha cadena, en otra realización un miembro hetero de cadena está presente en la posición terminal de dicha cadena que está unida al átomo de carbono en el anillo que comprende Y y Z representado en la fórmula I que tiene el grupo R²¹, en otra realización un miembro hetero de cadena está presente en la posición terminal de dicha cadena que está unida al átomo de carbono en el grupo CR¹²=CR¹³ o el grupo N=CR¹⁴ que representa Y que

tiene el grupo R^{13} o R^{14} , respectivamente, en otra realización dos miembros hetero de cadena están presentes en las dos posiciones terminales de dicha cadena que están unidas al átomo de carbono en el anillo que comprende Y y Z representado en la fórmula I que tiene el grupo R^{21} , y al átomo de carbono en el grupo $CR^{12}=CR^{13}$ o el grupo $N=CR^{14}$ que representa Y que tiene el grupo R^{13} o R^{14} , respectivamente. En una realización de la invención, 0 (cero) miembros hetero de la cadena están presentes en dicha cadena, en otra realización están presentes 0 ó 1 miembros hetero de cadena, en otra realización están presentes 1 ó 2 miembros hetero de cadena y en otra realización están presentes 2 miembros hetero de cadena. En una realización de la invención, los miembros hetero de cadena en dicha cadena se eligen entre $N(R^{17})$ y O, en otra realización entre O y S, y en otra realización son O (átomos de oxígeno). Algunos ejemplos de cadenas formadas por R^{13} o R^{14} junto con uno de los grupos R^{21} y R^{22} que no es el grupo de la fórmula II, a partir uno cualquiera o más de los cuales se elige dicha cadena en una realización de la invención, son $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$ y $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ donde en las últimas dos cadenas el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el grupo $CR^{12}=CR^{13}$ o el grupo $N=CR^{14}$ que representa Y que tiene el grupo R^{13} o R^{14} , respectivamente, $-CH_2-CH_2-O-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ donde en las dos últimas cadenas el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo que comprende Y y Z representado en la fórmula I que tiene el grupo R^{21} , $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-C(R^{18})(R^{18})-O-$ incluyendo $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$ y $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-C(R^{18})(R^{18})-C(R^{18})(R^{18})-O-$ incluyendo $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, o $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-O-$ donde en la última cadena el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el grupo $CR^{12}=CR^{13}$ o el grupo $N=CR^{14}$ que representa Y que tiene el grupo R^{13} o R^{14} , respectivamente.

En una realización de la invención, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, H_2N- , alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquil (C_1-C_4))- y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, H_2N- , alquil (C_1-C_4)-NH-,

alquil (C₁-C₄)-N(alquil (C₁-C₄))- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, o en todas estas realizaciones

5 R¹³ o R¹⁴, junto con uno de los grupos R²¹ y R²² que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N(R¹⁷), O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de

10 cadena son grupos C(R¹⁸)(R¹⁸) iguales o diferentes. En una realización de la invención, R¹² y R¹³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra

15 realización entre la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y flúor, o en todas estas realizaciones R¹³, junto con uno de los grupos R²¹ y R²² que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie

20 que consiste en N(R¹⁷), O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de cadena son grupos C(R¹⁸)(R¹⁸) iguales o diferentes. En una realización de la invención, R¹² y R¹³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que

25 consiste en hidrógeno, halógeno y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y flúor. En una realización de la invención, R¹² se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra

30 realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor, en otra realización

entre la serie que consiste en hidrógeno y flúor, y R^{13} , junto con uno de los grupos R^{21} y R^{22} que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $N(R^{17})$, O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{18})(R^{18})$ iguales o diferentes. En una realización de la invención, R^{12} es hidrógeno y R^{13} es flúor, o R^{12} es flúor y R^{13} es hidrógeno. En otra realización, R^{12} y R^{13} son hidrógeno. En una realización de la invención, R^{14} y R^{15} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, y en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor. En otra realización de la invención, R^{14} y R^{15} son hidrógeno. En una realización de la invención, R^{16} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, y en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor. En otra realización de la invención, R^{16} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{17} y R^{25} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización son hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{17} y R^{25} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son metilo.

En el caso en el que dos grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono que los tiene, forman un anillo de cicloalcano de 3 miembros a 6 miembros, el anillo de cicloalcano formado está espiro-condensado con el anillo que está formado opcionalmente por R^{13} o R^{14} junto con uno de los grupos R^{21} y R^{22} que no es el grupo de la fórmula II, y el átomo de carbono que tiene R^{21} y el átomo de carbono que tiene R^{13} o R^{14} . En una realización de la invención, el anillo de cicloalcano formado por dos de los grupos R^{18} es de 3 miembros a 5 miembros, en

otra realización es de 3 miembros o de 4 miembros, en otra realización es de 3 miembros, es decir, en esta última realización, se forma un anillo de ciclopropano. En una realización de la invención, R^{18} , independientemente de cualquier otro grupo R^{18} , se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_2), en otra
5 realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y flúor, y en otra realización los grupos R^{18} son hidrógeno, o en todas estas realizaciones dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono que los tiene, forman un anillo de cicloalcano de 3 miembros a 6 miembros que está
10 opcionalmente sustituido como se ha indicado. En una realización de la invención, R^{18} , independientemente de cualquier otro grupo R^{18} , se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y flúor, y en otra realización los grupos R^{18} son hidrógeno. En una
15 realización de la invención, en los compuestos de la fórmula I no está presente más de un anillo de cicloalcano que se forma por dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono que los tiene. En una realización de la invención, el número de sustituyentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), que están opcionalmente presentes en un anillo de cicloalcano
20 formado por dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono que los tiene, es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización es 1, 2 ó 3, en otra realización es 1 ó 2, y en otra realización dicho anillo de cicloalcano no tiene ningún sustituyente, es decir, en esta última realización está sin sustituir. En una realización de la invención, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un anillo de
25 cicloalcano formado por dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono junto con el átomo de carbono que los tiene, se eligen entre flúor y metilo, y en otra realización son sustituyentes flúor.

En una realización de la invención, R^{20} se selecciona entre la serie que consiste en
30 hidrógeno y metilo. En otra realización, R^{20} es hidrógeno. En otra realización, R^{20} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{21} es uno de los grupos R^{21} y R^{22} que es un grupo de la fórmula II, es decir, un grupo de la fórmula $R^{24}-R^{23}$ que está unido al resto de la molécula a través del resto R^{23} como se simboliza con respecto a este grupo y, en general, por un guión terminal que representa el enlace libre, y el grupo

5 R^{22} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30} , $HO-$, $R^{30}-O-$, $R^{30}-C(O)-O-$, $R^{30}-S(O)_2-O-$, $R^{30}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{30}-NH-$, $R^{30}-N(R^{30})-$, $R^{30}-C(O)-NH-$, $R^{30}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{30}-S(O)_2-NH-$, $R^{30}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{30}-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^{30}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{30}-NH-C(O)-$, $R^{30}-N(R^{30})-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{30}-NH-S(O)_2-$, $R^{30}-N(R^{30})-S(O)_2-$, $NC-$, O_2N- y Het^1 . En otra realización, el grupo R^{22} es uno de los

10 grupos R^{21} y R^{22} que es un grupo de la fórmula II y el grupo R^{21} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30} , $HO-$, $R^{30}-O-$, $R^{30}-C(O)-O-$, $R^{30}-S(O)_2-O-$, $R^{30}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{30}-NH-$, $R^{30}-N(R^{30})-$, $R^{30}-C(O)-NH-$, $R^{30}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{30}-S(O)_2-NH-$, $R^{30}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{30}-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^{30}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{30}-NH-C(O)-$, $R^{30}-N(R^{30})-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{30}-NH-S(O)_2-$, $R^{30}-N(R^{30})-S(O)_2-$, $NC-$,

15 O_2N- y Het^1 , o junto con R^{13} o R^{14} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} y R^{14} .

En una realización de la invención, uno de los grupos R^{21} y R^{22} que no es un grupo de la fórmula II, se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30} , $R^{30}-O-$, $R^{30}-C(O)-O-$, $R^{30}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{30}-NH-$, $R^{30}-N(R^{30})-$, $R^{30}-C(O)-NH-$, $R^{30}-C(O)-$, $NC-$ y Het^1 , en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), $HO-$ alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- $O-$, HO -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, H_2N- , alquil (C_1-C_4)- $NH-$, di (alquil (C_1-C_4)) $N-$, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-$, Het^1 y $NC-$, en otra

25 realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- $O-$, HO -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-$, Het^1 y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- $O-$, HO -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- O -alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-$ y Het^1 , en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO -alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-

30

- C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, HO-alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquil (C₁-C₄)-O-, o en todas estas realizaciones junto con R¹³ o R¹⁴ forma una cadena como se ha especificado en la definición de R¹³ y R¹⁴. En una realización de la invención, uno de los grupos R²¹ y R²² que no es un grupo de la fórmula II, se

elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-. En otra realización, aquel de los grupos R²¹ y R²² que no es un grupo de la fórmula II, es alquil (C₁-C₄)-O-, por ejemplo metoxi o etoxi.

- 5 En una realización de la invención, en el caso en el que el grupo R²¹ es uno de los grupos R²¹ y R²² que es un grupo de la fórmula II, el grupo R²² se elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, y en otra realización es alquil (C₁-C₄)-O-, y en el caso en el que el grupo R²² es uno de los grupos R²¹ y R²² que es el grupo de la fórmula II, el grupo R²¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno,
- 10 halógeno, R³⁰, HO-, R³⁰-O-, R³⁰-C(O)-O-, R³⁰-S(O)₂-O-, R³⁰-S(O)_m-, H₂N-, R³⁰-NH-, R³⁰-N(R³⁰)-, R³⁰-C(O)-NH-, R³⁰-C(O)-N(R⁷¹)-, R³⁰-S(O)₂-NH-, R³⁰-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³⁰-C(O)-, HO-C(O)-, R³⁰-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³⁰-NH-C(O)-, R³⁰-N(R³⁰)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R³⁰-NH-S(O)₂-, R³⁰-N(R³⁰)-S(O)₂-, NC-, O₂N- y Het¹, o junto con R¹³ o R¹⁴ forma una cadena como se ha especificado en la definición de R¹³ y R¹⁴, o se
- 15 define como en cualquiera de las realizaciones o de las otras definiciones de R²¹ especificadas en la presente memoria.

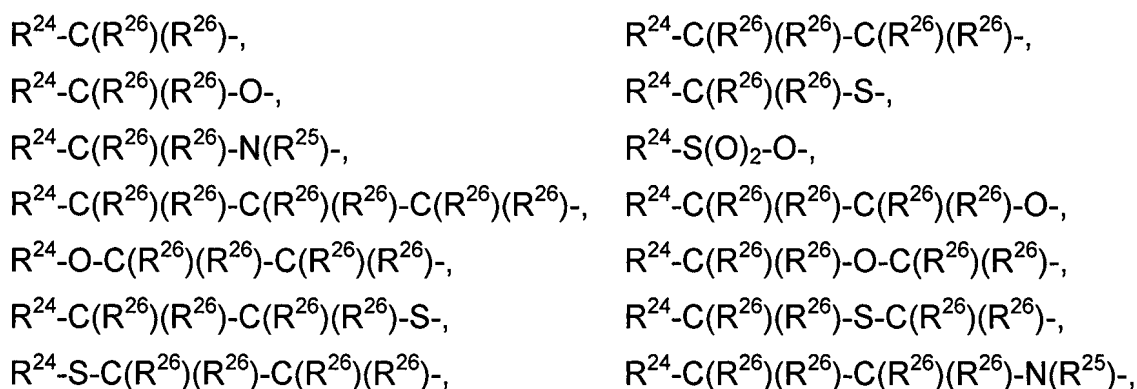
- Los miembros de cadena en una cadena que representa R²³ están conectados entre sí por enlaces sencillos. El número de miembros de cadena en una cadena que
- 20 representa R²³ puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5, En una realización de la invención, el grupo divalente R²³ es un enlace directo, es decir, el grupo R²⁴ está directamente unido al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I. En otra realización, R²³ es un enlace directo o una cadena que consiste en 1, 2, 3 ó 4 miembros de cadena. En otra realización, R²³ es un enlace directo o una cadena que
- 25 consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización un enlace directo o una cadena que consiste en 2 ó 3 miembros de cadena, en otra realización un enlace directo o una cadena que consiste en 3 miembros de cadena, donde en estas realizaciones los miembros de cadena se definen como anteriormente o como a continuación. En otra realización, R²³ es una cadena que consiste en 1, 2, 3, 4 ó 5
- 30 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 1, 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 2 ó 3

miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 3 miembros de cadena, donde en estas realizaciones los miembros de cadena se definen como anteriormente o como a continuación. En una realización de la invención, cero o uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} son miembros hetero de cadena, en otra realización uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro hetero de cadena, y en otra realización cero de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro hetero de cadena, donde en estas realizaciones, los miembros hetero de cadena son como se han definido anteriormente o como se definen a continuación. En una realización de la invención, los miembros de la cadena hetero en una cadena que representa R^{23} se seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S y $S(O)_2$. En otra realización de la invención, los miembros de la cadena hetero en una cadena que representa R^{23} se seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en O y S, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$ y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en O y $S(O)_2$. En otra realización de la invención, los miembros hetero de cadena que pueden estar presentes en una cadena que representa R^{23} , son O (oxígeno), y en otra realización los miembros hetero de cadena que pueden estar presentes en una cadena que representa R^{23} , son S. En otra realización de la invención, cero o un miembro hetero de cadena está presente en una cadena que representa R^{23} que es O (oxígeno), y en otra realización está presente un miembro hetero de cadena que es O. En otra realización de la invención, cero o un miembro hetero de cadena está presente en una cadena que representa R^{23} que es S, y en otra realización está presente un miembro hetero de cadena que es S.

Los miembros de cadena hetero en una cadena que representa R^{23} pueden estar presentes en cualquier posición de la cadena, siempre que el resto resultante cumpla con los pre-requisitos especificados anteriormente con respecto a R^{23} y los compuestos de la invención en general. Los miembros hetero de cadena pueden estar presentes en una cualquiera de las posiciones terminales de la cadena o en las dos posiciones terminales de la cadena y, por lo tanto, pueden estar unidos

directamente al grupo R^{24} y/o al anillo que comprende los grupos Y y Z que se representa en la fórmula I, y/o pueden estar presentes en el interior de la cadena. En el caso de que uno o dos miembros de cadena hetero estén presentes en una cadena que representa R^{23} , en una realización de la invención por lo menos uno de los miembros de la cadena lateral es un miembro de cadena hetero, y en otra realización el miembro de la cadena terminal que está unido al grupo R^{24} es un miembro de cadena hetero, y en otra realización el miembro de cadena terminal unido al anillo que comprende los grupos Y y Z es un miembro de cadena hetero. En una realización de la invención, uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro de cadena hetero y este miembro de cadena hetero es el miembro de la cadena terminal unido al grupo R^{24} . En otra realización, uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro de cadena hetero, y este miembro de cadena hetero es el miembro de la cadena terminal unido al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I.

En una realización de la invención, R^{23} se selecciona de un enlace directo y de cualquiera de una o más de las cadenas que están presentes en los siguientes ejemplos de grupos de la fórmula II, estando los grupos unidos al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I por el enlace libre representado por el guión terminal, y a partir de dichos grupos de la fórmula II, los grupos R^{23} propiamente dichos se obtienen eliminando el grupo R^{24} :



donde en estos grupos de la fórmula II, los grupos R^{24} , R^{25} y R^{26} se definen como anteriormente o como a continuación.

En una realización de la invención, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} es un anillo monocíclico, estando todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación. En una realización de la invención, un anillo monocíclico que representa R^{24} tiene de 3 a 7 miembros, en otra realización de 3 ó 5 a 7 miembros, en otra realización 3, 5 ó 6 miembros, en otra realización 5 ó 6 miembros, en otra realización 6 miembros, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación. En una realización de la invención, un anillo bicíclico que representa R^{24} es de 7 miembros a 10 miembros que está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación. En una realización de la invención, un anillo que representa R^{24} es un anillo saturado o insaturado que incluye un anillo parcialmente insaturado, es decir, no aromático, que contiene cero, uno, dos o tres, por ejemplo cero, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, o un anillo aromático, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización, un anillo que representa R^{24} es un anillo saturado o un anillo parcialmente insaturado que contiene cero, uno, dos o tres, por ejemplo cero, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización de la invención, un anillo que representa R^{24} es un anillo aromático, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre heterociclos monocíclicos de 5 y 6 miembros aromáticos, benceno, heterociclos bicíclicos de 9 y 10 miembros aromáticos y naftaleno, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre heterociclos monocíclicos de 5 y 6 miembros aromáticos y benceno, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre benceno y tiofeno, donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización, un anillo que representa R^{24} es un anillo de benceno que está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación, es decir, por los

sustituyentes especificados anteriormente o a continuación con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} . En términos de residuos, en esta última realización R^{24} es un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación, es decir, por los sustituyentes

5 especificados anteriormente o a continuación con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} .

En una realización de la invención, el número de miembros hetero de anillo que pueden estar presentes en un anillo saturado de 3 miembros a 10 miembros que

10 representa R^{24} es 0, en otra realización es 1. En una realización de la invención, el número de miembros hetero de anillo que pueden estar presentes en un anillo insaturado de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} es 0 ó 1, y en otra realización es 1 ó 2, en otra realización es 1, y en otra realización el número de miembros hetero de anillo es 0 (cero), es decir, en esta última realización un anillo

15 de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} es un anillo carbocíclico, estando todos los anillos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación. En una realización de la invención, los miembros hetero de anillo que pueden estar presentes en un anillo de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} se eligen entre N, $N(R^{32})$, O, S y $S(O)_2$, en otra

20 realización entre N, $N(R^{32})$, O y S, en otra realización entre N, O y S, en otra realización entre $N(R^{32})$, O y S, en otra realización entre N y S, en otra realización son N (nitrógeno), y en otra realización son S (azufre).

En una realización de la invención, el número de sustituyentes que están

25 opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo en un anillo de 3 miembros a 10 miembros que representa R^{24} es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1, 2 ó 3, en

30 otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1 ó 2, y en otra realización el número de

sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1.

En una realización de la invención, los sustituyentes que están opcionalmente

presentes en los átomos de carbono del anillo en un anillo de 3 miembros a 10 miembros que representa R²⁴, incluyendo un anillo de benceno o un grupo fenilo, respectivamente, que representa R²⁴, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-NH-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-N(R⁷¹)-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)-, NC- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-NH-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-N(R⁷¹)-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, HO-C(O)-, R³³-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, H₂N-, R³³-NH-, R³³-N(R³³)-, R³³-C(O)-NH-, R³³-S(O)₂-NH-, H₂N-S(O)₂-NH-, R³³-NH-S(O)₂-NH-, R³³-N(R³³)-S(O)₂-NH-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, R³³, oxetanilo, HO-, R³³-O-, R³³-S(O)_m-, R³³-C(O)-NH-, R³³-C(O)-N(R⁷¹)-, R³³-S(O)₂-NH-, R³³-S(O)₂-N(R⁷¹)-, H₂N-C(O)-, R³³-NH-C(O)-, R³³-N(R³³)-C(O)- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno,

R^{33} , oxetanilo, $HO-$, $R^{33}-O-$, $R^{33}-S(O)_m-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $H_2N-C(O)-$,
 $R^{33}-NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$ y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste
 en halógeno, R^{33} , oxetanilo, $HO-$, $R^{33}-O-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $H_2N-C(O)-$,
 $R^{33}-NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$ y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste
 5 en halógeno, R^{33} , oxetanilo, $R^{33}-O-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{33}-$
 $NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$ y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste en
 halógeno, R^{33} , oxetanilo, $R^{33}-O-$ y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste
 en halógeno, R^{33} , oxetanilo, y $R^{33}-O-$, en otra realización entre la serie que consiste
 en halógeno, R^{33} y oxetanilo, en otra realización entre la serie que consiste en
 10 halógeno, R^{33} , $R^{33}-O-$ y $NC-$, en otra realización entre la serie que consiste en
 halógeno, R^{33} , y $R^{33}-O-$, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y
 R^{33} , donde, en todas estas realizaciones, R^{33} y R^{71} se definen como se ha indicado
 anteriormente o como se indica a continuación y R^{33} está opcionalmente sustituido
 con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes. En una realización de la
 15 invención, los grupos R^{33} en estos sustituyentes en un anillo que representa R^{24} se
 seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en alquilo
 (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), en otra realización de
 la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6)- y cicloalquil (C_3-C_6)-
 alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6),
 20 cicloalquilo (C_3-C_6) y cicloalquil (C_3-C_6)- CH_2- , en otra realización de la serie que
 consiste en alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo y ciclopropil- CH_2- , por ejemplo de la serie
 que consiste en alquilo (C_1-C_6), y en otra realización de la serie que consiste en
 alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclopropil- CH_2- , por ejemplo de la serie que consiste
 en alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, el número de sustituyentes
 25 R^{70} , que están opcionalmente presentes en estos grupos R^{33} además de cualquier
 sustituyente flúor y, en el caso de grupos cicloalquilo, cualquier sustituyente alquilo
 (C_1-C_4) es, independientemente unos de otros, 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó
 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 0. En una realización de la invención,
 los sustituyentes R^{70} en estos grupos R^{33} se seleccionan, independientemente unos
 30 de otros, de la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-O-$, $R^{71}-C(O)-O-$, H_2N- , $R^{71}-NH-$, $R^{71}-$
 $N(R^{71})-$, $R^{71}-C(O)-NH-$, $R^{71}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{71}-S(O)_2-NH-$ y $R^{71}-S(O)_2-N(R^{71})-$, en otra
 realización de la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-C(O)-O-$, H_2N- , $R^{71}-C(O)-NH-$ y $R^{71}-$

S(O)₂-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R⁷¹-C(O)-O- y R⁷¹-C(O)-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R⁷¹-C(O)-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R⁷¹-O-, y en otra realización de la invención los sustituyentes R⁷⁰ en estos grupos R³³ son HO-. En una realización de la invención, los grupos R⁷¹ presentes en estos grupos R³³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo y ciclopropil-CH₂-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo y, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄). En una realización de la invención, el número de sustituyentes nitro (O₂N-) en el anillo R²⁴ no es un número mayor que dos, en otra realización, no es mayor que uno. En una realización de la invención, el número total de grupos nitro en un compuesto de la fórmula I no es mayor que dos. En una realización de la invención, R²⁴ es un anillo de benceno o un anillo tiofeno, por ejemplo un anillo de benceno o, en términos de los residuos respectivos, R²⁴ es un grupo fenilo o un grupo tiofenilo (tienilo), por ejemplo un grupo fenilo, todos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente.

Algunos ejemplos de restos específicos de anillos de benceno y tiofeno, es decir, de grupos fenilo y tiofenilo específicos, que representa R²⁴, a partir de uno cualquiera o más de cuyos ejemplos se elige el grupo R²⁴ en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3-metil-fenilo (m-tolilo), 3-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-ciclopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-(2-hidroxietil)-fenilo, 3-(2-hidroximetil)-fenilo, 3-(2-acetilaminoetil)-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 3-

metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-acetilamino-fenilo, 3-metanosulfonilamino-fenilo, 3-dimetilaminosulfonilamino-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-metil-2-tienilo y 5-metil-3-tienilo.

5

En una realización de la invención, R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{26} es hidrógeno, o en todas estas realizaciones, dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, que contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{26} es hidrógeno, o en todas estas realizaciones, dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, que contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, R^{26} , independientemente

de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1 - C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra
5 realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización todos los grupos R^{26} son hidrógeno.

En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23} que son HO-, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en
10 otra realización cero, y en otra realización uno. En una realización de la invención, un grupo HO- que representa R^{26} no está presente en un átomo de carbono que es adyacente a un miembro de la cadena hetero que representa R^{23} . En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23} , que son alquilo (C_1 - C_4) tal como metilo, es cero, uno o dos, en otra realización cero o
15 uno, en otra realización cero, en otra realización uno, y en otra realización dos. En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23} , que son flúor, es cero, uno, dos, tres o cuatro, en otra realización cero, uno, dos o tres, en otra realización cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno, y en otra realización dos. En
20 una realización de la invención, el número de sustituyentes oxo, en una cadena que representa R^{23} , que están formados por dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, y en otra realización uno. En una realización de la invención, un sustituyente oxo en una cadena que representa R^{23} no está presente en un átomo de carbono que es
25 adyacente a un miembro de cadena hetero de la serie que consiste en S(O) y S(O)₂, en otra realización de la serie que consiste en S, S(O) y S(O)₂, y en otra realización de la serie que consiste en O, S, S(O) y S(O)₂.

En una realización de la invención, el número de anillos formados por dos de los
30 grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización uno, y en otra realización cero. En una realización de la invención, un anillo formado

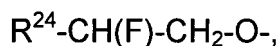
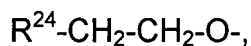
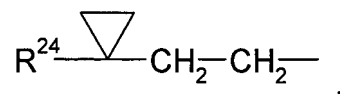
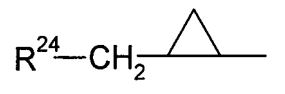
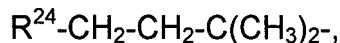
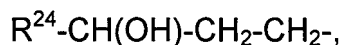
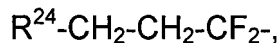
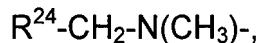
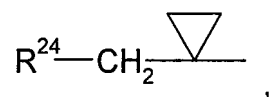
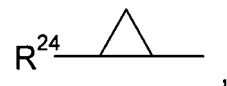
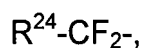
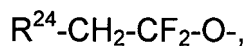
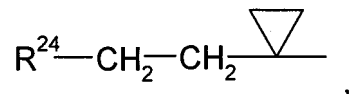
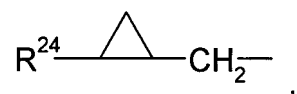
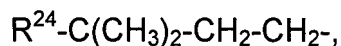
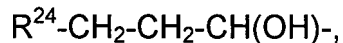
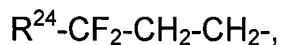
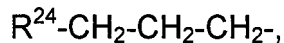
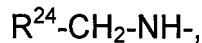
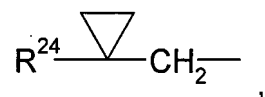
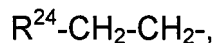
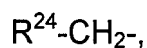
por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, es un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, en otra realización un anillo de 3, 5 ó 6 miembros, en otra realización un anillo de 3 miembros, y en otra realización un anillo de 5 ó 6 miembros. En una realización de la invención, es posible que dos de los grupos R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, formen un anillo, pero no solamente un grupo R^{25} y un grupo R^{26} . En una realización de la invención, el número de miembros de cadena comprendido por un anillo que está formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización es uno, dos o tres, en otra realización es uno o dos, y en otra realización es uno. En el caso de que dicho anillo comprenda solamente un miembro de cadena, dos de los grupos R^{26} que forman el anillo están unidos al mismo átomo de carbono del anillo en la cadena y dicho miembro de cadena es el átomo de carbono que porta los dos grupos R^{26} . Algunos ejemplos de anillos, que están formados por dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono y el miembro de cadena comprendido son anillos cicloalcano tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, y anillos heterocíclicos tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidina, pirrolidina o piperidina, por ejemplo ciclopropano, que portan cualquier miembro de cadena adyacente de una cadena que representa R^{23} y/o el grupo R^{24} y/o el anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, en el mismo átomo de carbono del anillo, y donde los anillos pueden estar todos sustituidos como se indica. En caso de que un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, comprenda dos miembros de cadena, los dos grupos R^{26} que forman el anillo están unidos a dos átomos de carbono adyacentes en la cadena o el grupo R^{26} está unido a un átomo de carbono adyacente al grupo $N(R^{25})$, respectivamente. Algunos ejemplos de anillos, formados en dicho caso, son asimismo anillos cicloalcano tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, y anillos heterocíclicos tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidina, pirrolidina o piperidina, por ejemplo ciclopropano, que portan cualquier miembro de cadena adyacente de una cadena que representa R^{23} y/o el grupo R^{24} y/o el anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado

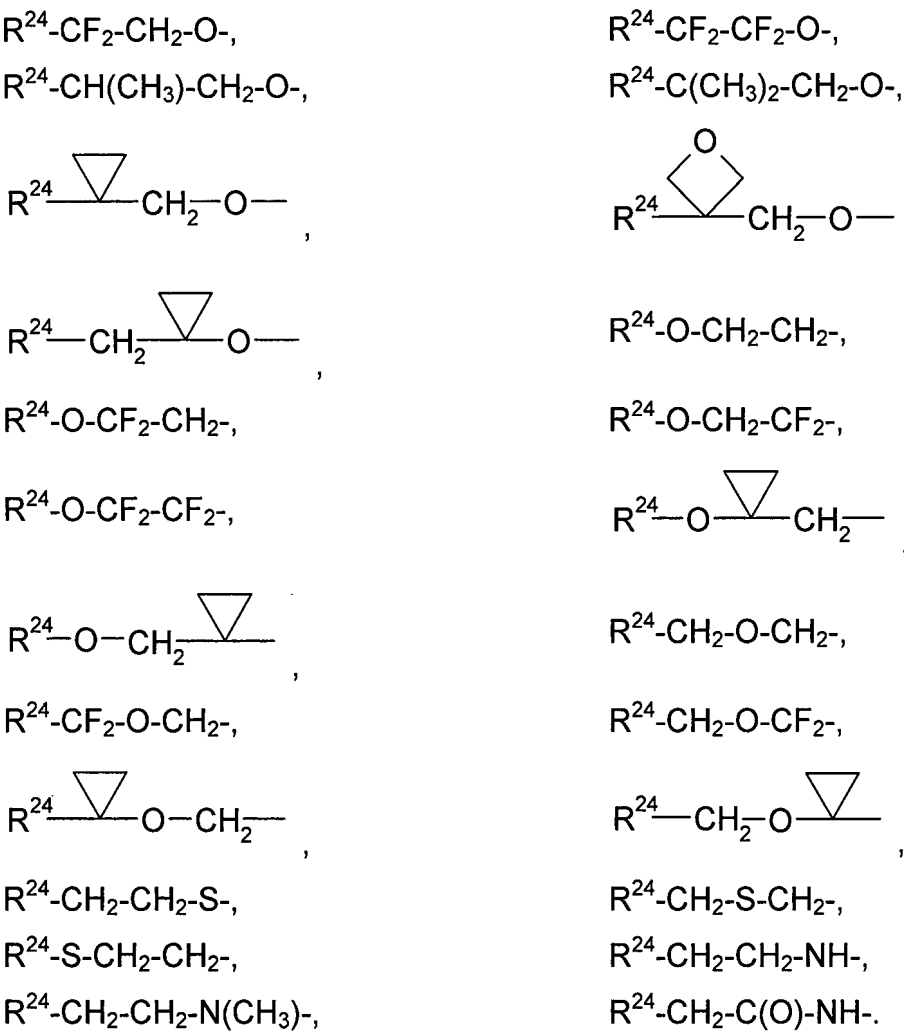
en la fórmula I, en dos átomos de carbono del anillo adyacente o en el átomo de nitrógeno del anillo y un átomo de carbono del anillo adyacente, y donde los anillos pueden estar todos sustituidos como se indica.

- 5 En el caso en el que un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros que componen la cadena, comprende más de un miembro de cadena, además de ser el grupo $C(R^{26})(R^{26})$, los miembros comprendidos en la cadena también pueden ser miembros hetero de cadena incluyendo el grupo $N(R^{25})$, que entonces son miembros hetero de anillo del anillo
- 10 formado, donde está presente al menos un grupo $C(R^{26})(R^{26})$. En una realización de la invención, el número total de miembros de anillo hetero en dicho anillo es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, y en otra realización uno. En una realización de la invención, los miembros de anillo hetero en dicho anillo se seleccionan de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$, O y S, en otra
- 15 realización de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en N y $N(R^{34})$, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{34})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{34})$, y en otra realización los miembros de anillo hetero en dicho anillo son N, e incluso en otra realización los miembros de anillo hetero en dicho anillo son O, donde un miembro de anillo hetero
- 20 N en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, es el átomo de nitrógeno de un miembro de cadena hetero $N(R^{25})$.
- 25 En una realización de la invención, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, es 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 0. En una realización de la invención, los sustituyentes alquilo (C_1 - C_4) que están presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un
- 30 grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, son metilo. En una realización de la invención, los sustituyentes presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los

miembros de cadena comprendidos, son flúor, en otra realización son grupos alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, por ejemplo metilo.

- 5 Algunos ejemplos de grupos R²³ específicos que incluyen grupos R²⁶ específicos contenidos en ellos se dan en los siguientes ejemplos de grupos de la fórmula II, donde estos grupos están unidos al anillo que comprende los grupos Y y Z que se representa en la fórmula I por el enlace libre representado por el guión terminal o la línea terminal en la fórmula estructural, y a partir de dichos grupos de la fórmula II se obtienen los propios grupos R²³ por retirada del grupo R²⁴, donde en estos grupos de
- 10 la fórmula II el grupo R²⁴ es como se ha definido anteriormente o como se define a continuación:





En una realización de la invención, R^{23} se selecciona de un enlace directo y cualquiera de una o más de las cadenas R^{23} en los ejemplos precedentes de grupos de la fórmula II y, asimismo, el grupo de la fórmula II se selecciona del grupo R^{24} y cualquiera de uno o más de los ejemplos precedentes de los grupos de la fórmula II.

En una realización de la invención, R^{32} y R^{34} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} , $R^{35}-C(O)-$, $R^{35}-O-C(O)-$ y fenilo, y en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} , $R^{35}-C(O)-$ y $R^{35}-O-C(O)-$, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} y $R^{35}-C(O)-$, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} y fenilo, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{35} . En una realización de la invención, los grupos R^{35} que aparecen en R^{32} y R^{34} se seleccionan, independiente

unos de otros, entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)- CH_2- , en otra realización entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4), todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes y donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70} , están opcionalmente presentes uno o más sustituyentes flúor, y en los grupos cicloalquilo, están opcionalmente presentes uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) como se aplica a los grupos alquilo y cicloalquilo en general.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{35} que aparece en R^{32} y R^{34} además de cualquier sustituyente flúor y, en el caso de un grupo cicloalquilo, el sustituyente alquilo es, independientemente de cualquier otro grupo, 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, y en otra realización 0. En una realización de la invención, los sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{35} que está presente en R^{32} y R^{34} se eligen, independientemente de cada uno de los otros grupos, entre la serie que consiste en $HO-$ y $R^{71}-O-$.

En una realización de la invención, R^{50} se selecciona entre $R^{51}-O-$ y $R^{52}-NH-$, y en otra realización entre $R^{51}-O-$ y H_2N- . En otra realización, R^{50} es $R^{51}-O-$.

En una realización de la invención, R^{51} es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{51} es R^{54} .

En una realización de la invención, R^{52} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{55} y $R^{56}-S(O)_2-$, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes, y $R^{56}-S(O)_2-$, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) no sustituido y $R^{56}-S(O)_2-$, en otra

realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo no sustituido y $R^{56}-S(O)_2-$, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, y en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo no sustituido. En otra realización de la invención, R^{52} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{53} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, y en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo no sustituido. En otra realización de la invención, R^{53} es hidrógeno. En una realización de la invención, R^{51} , R^{52} y R^{53} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) sin sustituir, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3) sin sustituir, y en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2) sin sustituir.

En una realización de la invención, R^{54} se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)- CH_2- , en otra realización entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4), y en otra realización entre alquilo (C_1-C_3), donde todos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes, donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70} , uno o más sustituyentes flúor están opcionalmente presentes y, en los grupos cicloalquilo, uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) están opcionalmente presentes tal como se aplica a los grupos alquilo y cicloalquilo en general. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{54} además de cualquier sustituyente flúor y, en el caso de un grupo cicloalquilo, cualquier sustituyente alquilo, es 0, 1 ó 2, en otra realización 0

ó 1, en otra realización 1, y en otra realización 0. En otra realización de la invención, un grupo R^{54} no está sustituido por R^{70} ni por sustituyentes flúor ni, en el caso de un grupo cicloalquilo, por sustituyentes alquilo, y R^{54} en esta realización, por lo tanto, se selecciona, por ejemplo, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)- CH_2- , o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_3), que están todos no sustituidos. En una realización de la invención, los sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{54} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-O-$, $R^{71}-C(O)-O-$, $HO-C(O)-$ y $R^{71}-O-C(O)-$, en otra realización de la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-O-$ y $R^{71}-C(O)-O-$, y en otra realización de la serie que consiste en $HO-$ y $R^{71}-C(O)-O-$.

En una realización de la invención, R^{56} se selecciona entre la serie que consiste en fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación, y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, en otra realización de la serie que consiste en fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente o se indicará a continuación, y metilo no sustituido, en otra realización de alquilo (C_1-C_4) no sustituido, y en otra realización de alquilo (C_1-C_3) no sustituido. En otra realización, R^{56} es metilo no sustituido, y en otra realización fenilo que está opcionalmente sustituido como se indica.

En una realización de la invención, R^{60} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^{60} es hidrógeno. En otra realización, R^{60} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, un grupo R^{70} cualquiera de las veces que está presente se elige, independientemente de los grupos R^{70} cualquier otra vez que estén presentes y a menos que se especifique otra cosa, entre la serie que consiste en $HO-$, $R^{71}-O-$, $R^{71}-C(O)-O-$, $R^{71}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{71}-NH-$, $R^{71}-N(R^{71})-$, $R^{71}-C(O)-NH-$, $R^{71}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{71}-S(O)_2-NH-$, $R^{71}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $HO-C(O)-$, $R^{71}-O-C(O)-$, H_2N-

C(O)-, R^{71} -NH-C(O)-, R^{71} -N(R^{71})-C(O)- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O-, R^{71} -S(O)_m-, H₂N-, R^{71} -NH-, R^{71} -N(R^{71})-, R^{71} -C(O)-NH-, R^{71} -S(O)₂-NH-, HO-C(O)-, R^{71} -O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R^{71} -NH-C(O)-, R^{71} -N(R^{71})-C(O)- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O-, R^{71} -S(O)_m-, HO-C(O)-, R^{71} -O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R^{71} -NH-C(O)-, R^{71} -N(R^{71})-C(O)- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O-, R^{71} -S(O)_m-, H₂N-, R^{71} -NH-, R^{71} -N(R^{71})-, R^{71} -C(O)-NH-, R^{71} -S(O)₂-NH- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O-, R^{71} -S(O)_m- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -S(O)_m- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{71} -O-, R^{71} -C(O)-O- y R^{71} -S(O)_m-, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y R^{71} -O-, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y R^{71} -C(O)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-C(O)-, R^{71} -O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R^{71} -NH-C(O)-, R^{71} -N(R^{71})-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-C(O)-, y R^{71} -O-C(O)-, y en otra realización R^{70} es HO-, donde R^{71} se define como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación. En esta última realización, en la que R^{70} es HO-, un grupo alquilo (C₁-C₆), por ejemplo, que está opcionalmente sustituido por dicho R^{70} puede, entre otros, ser un grupo tal como alquilo (C₁-C₆), HO-alquilo (C₁-C₆), es decir, hidroxialquilo (C₁-C₆), (HO)₂-alquilo (C₂-C₆), es decir, dihidroxialquilo (C₂-C₆), y un grupo alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido por R^{70} puede, entre otros, ser un grupo tal como alquilo (C₁-C₄), HO-alquilo (C₁-C₄), es decir, hidroxialquilo (C₁-C₄), (HO)₂-alquilo (C₂-C₄), es decir, dihidroxialquilo (C₂-C₄), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización de la invención, un átomo de carbono no porta más de un grupo HO-.

En una realización de la invención, R^{71} se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo y ciclopropil-CH₂-, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄), y en otra realización entre alquilo (C₁-C₃), a menos que se especifique lo contrario.

Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son un aspecto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención.

Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en este documento, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de la fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención. Un sujeto de la invención consiste también en todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por lo tanto, un objeto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige entre cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, sin tener en cuenta si se describen como el compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente

aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, cuando sea aplicable.

5 Como ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualquier elemento estructural se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I, en la que

10 el anillo A es un anillo monocíclico de 3 miembros a 8 miembros que comprende 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N, N(R⁰), O, S, S(O) y S(O)₂, y que está saturado o comprende 1 doble enlace, donde el anillo A está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que
15 consiste en halógeno, R¹, R², alqueno (C₂-C₆), HO-, R¹-O-, fenil-alquil (C₁-C₄)-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, R¹-S(O)_m-, H₂N-, R¹-NH-, R¹-N(R¹)-, R¹-C(O)-NH-, R¹-C(O)-N(R¹)-, R¹-S(O)₂-NH-, R¹-S(O)₂-N(R¹)-, R¹-C(O)-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R¹-NH-S(O)₂-, R¹-N(R¹)-S(O)₂-, F₅S-, NC-, oxo y metileno;

20 Y se selecciona entre la serie que consiste en S, C(R¹²)=C(R¹³) y C(R¹⁵)=N;

Z es C(R¹⁶);

R²⁰ es hidrógeno;

25 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente
30 aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en los que

el anillo A es un anillo de ciclohexano o un anillo de cicloheptano que está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R^1 , R^2 , alqueniilo (C_2-C_6), $HO-$, R^1-O- , fenil-alquil (C_1-C_4)- $O-$, $R^1-C(O)-O-$, $R^1-S(O)_2-O-$, $R^1-S(O)_m-$, H_2N- , R^1-NH- , $R^1-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-NH-$, $R^1-C(O)-N(R^1)-$, $R^1-S(O)_2-NH-$, $R^1-S(O)_2-N(R^1)-$, $R^1-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^1-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^1-NH-C(O)-$, $R^1-N(R^1)-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^1-NH-S(O)_2-$, $R^1-N(R^1)-S(O)_2-$, F_5S- , $NC-$, oxo y metileno;

Y se selecciona entre la serie que consiste en S , $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

Z es $C(R^{16})$;

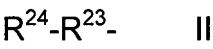
R^{20} es hidrógeno;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en los que

R^{21} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), $HO-$ alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- $O-(C_1-C_4)$ -alquil-, alquil (C_1-C_4)- $O-$, $HO-$ alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $O-$ alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$, alquil (C_1-C_4)- $C(O)-$, $NC-$ y Het^1 , o junto con R^{13} o R^{14} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} y R^{14} ;

R^{22} es un grupo de la fórmula II



R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero seleccionados de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y S(O)₂, y los otros miembros de cadena son grupos C(R^{26})(R^{26}) iguales o diferentes; y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en los que el anillo A es un anillo de ciclohexano o un anillo de cicloheptano que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-;

Y se elige entre la serie que consiste en C(R^{12})=C(R^{13}) y C(R^{15})=N; Z es C(R^{16});

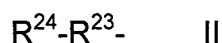
R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄); o R^{13} forma, junto con R^{21} , una cadena que se elige entre la serie que consiste en -O- C(R^{18})(R^{18})-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -O-C(R^{18})(R^{18})- C(R^{18})(R^{18})-O;

R^{18} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno o flúor;

R^{21} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-, HO-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-O-alquil (C_1-C_4)-O-, NC- y oxetanilo, o junto con R^{13} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} ;

5

R^{22} es un grupo de la fórmula II



10 R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los que 0 ó 1 miembros de cadena son miembros hetero de cadena elegidos entre la serie que consiste en O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes;

15 R^{24} es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, R^{33} , oxetanilo, HO-, R^{33} -O-, R^{33} -S(O)_m-, H_2N -, R^{33} -NH-, R^{33} -N(R^{33})-, R^{33} -C(O)-NH-, R^{33} -S(O)₂-NH-, HO-C(O)-, R^{33} -O-C(O)-, H_2N -C(O)-, R^{33} -NH-C(O)-, R^{33} -N(R^{33})-C(O)- y NC-;

20

R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4), o dos de los grupos R^{26} que están unidos al mismo átomo de carbono en la cadena, junto con el átomo de carbono que los tiene, forman un anillo de ciclopropano o un anillo de oxetano;

25

R^{33} , independientemente de cualquier otro grupo R^{33} , se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_1-C_2)-, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes;

30

R^{50} se elige entre la serie que consiste en $R^{51}O$ - y $R^{52}(R^{53})N$ -;

R^{51} , R^{52} y R^{53} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{70} se selecciona entre la serie que consiste en HO- y R^{71} -O-;

5

R^{71} es alquilo (C_1-C_4);

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0 y 2;

10

cicloalquilo, independientemente de cualquier otro grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

15

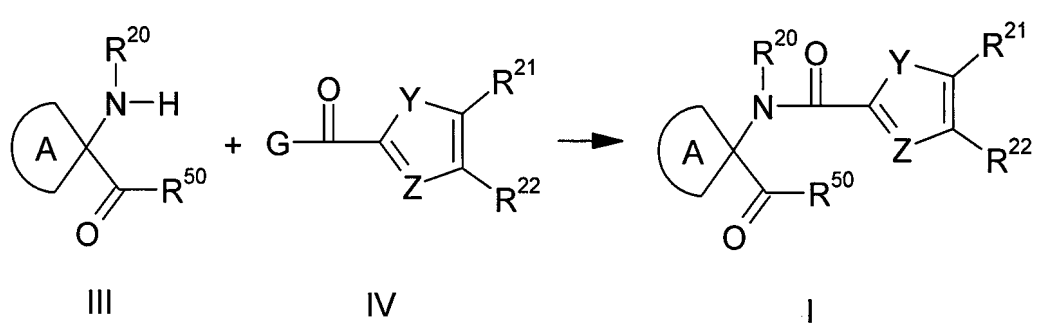
alquilo, independientemente de cualquier otro grupo alquilo, e independientemente de cualquier otros sustituyente en alquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

20

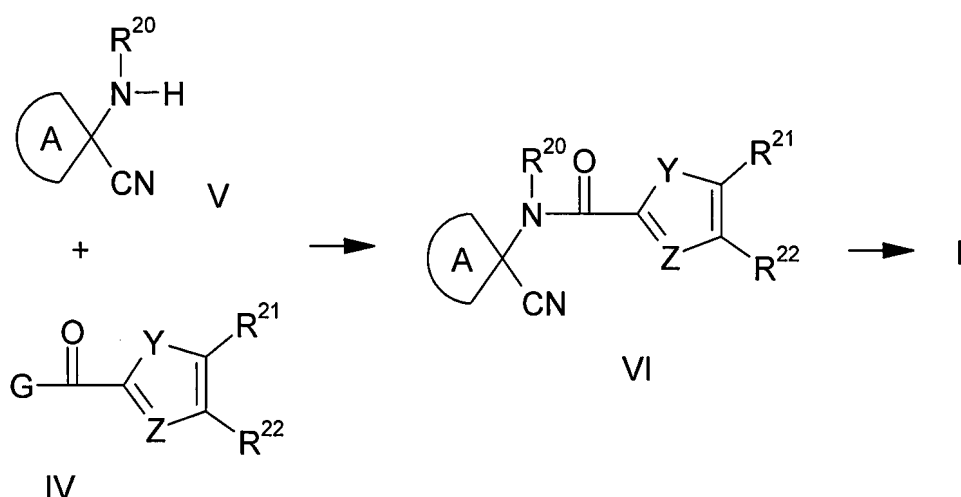
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

25

Otro objeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV con formación de un enlace amida.



El anillo A y los grupos Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ en los compuestos de las fórmulas III y IV se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida en la forma de un grupo precursor que luego se convierte en el grupo final. Como un ejemplo de un grupo precursor que puede emplearse favorablemente en la reacción de los compuestos de las fórmulas III y IV, puede mencionarse el grupo carbonitrilo NC- (grupo ciano) como un precursor del grupo -C(O)-R⁵⁰. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V, que tiene un grupo NC- en la posición del grupo -C(O)-R⁵⁰, con un compuesto de la fórmula IV para dar un compuesto de la fórmula VI que igualmente tiene un grupo NC- en la posición del grupo -C(O)-R⁵⁰ en los compuestos de la fórmula I, y después convirtiendo el grupo NC- en el grupo -C(O)-R⁵⁰ deseado, por ejemplo en un grupo ácido carboxílico o un grupo carboxamida por las técnicas bien conocidas para hidrolizar carbonitrilos. Por ejemplo, el grupo NC- puede convertirse en el grupo -C(O)-R⁵⁰ en un procedimiento de dos etapas y un solo recipiente por alcoholisis inicial del nitrilo para dar el imino éster en un alcohol tal como etanol o metanol en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno en condiciones anhidras, y el imino éster formado se convierte en un éster del ácido carboxílico, es decir, un compuesto de la fórmula I en la que R⁵⁰ es R⁵¹O, por adición posterior de agua. El anillo A y los grupos Y, Z, R²⁰ a R²² en los compuestos de las fórmulas V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula I, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor.



El grupo G en los compuestos de la fórmula IV puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de la fórmula IV puede, por lo tanto, ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo N(R²⁰) en el compuesto de la fórmula III o V en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como un grupo fenoxi o alquiloxi opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil (C₁-C₄)-O-, por ejemplo un grupo alquil (C₁-C₃)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de la fórmula IV puede, por lo tanto, ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro del ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También puede emplearse el compuesto de las fórmulas III y V y/o el compuesto de la fórmula IV, y obtenerse los compuestos de las fórmulas I y VI, en la forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido tal como un hidrohaluro, por ejemplo un hidrocloruro, del compuesto de la fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de la fórmula IV en la que G es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones de la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en la forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de la fórmula IV en el que G es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en general se activa *in situ* mediante un reactivo de acoplamiento amida habitual o se convierte a un derivado de ácido carboxílico

reactivo que puede prepararse *in situ* o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula IV donde G e HO- puede transformarse en un haluro de ácido, p. ej., el compuesto de la fórmula IV donde G es Cl o Br, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. Los reactivos de acoplamiento habituales que se pueden emplear son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiazoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de las fórmulas I y VI a partir de compuestos de las fórmulas III y V y compuestos de la fórmula IV dependen de condiciones particulares del caso específico, por ejemplo el significado del grupo G o el reactivo de acoplamiento empleado, que el experto en la materia conoce muy bien en vista del conocimiento general de la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de la fórmula IV, en la que G es alquil-O-, como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III o V, en general la reacción se realizará en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente 40°C y

- aproximadamente 140°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de la fórmula IV, en la que G es halógeno, como cloro o bromo, se haga reaccionar con un compuesto de la
- 5 fórmula III o V, en general, la reacción se realizará a su vez en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o éter como los anteriormente mencionados, un éster como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible o no miscible con agua, a temperaturas entre
- 10 aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de la fórmula IV, en la que G es halógeno con un compuesto de la fórmula III o V se realiza en presencia de una base tal como una amina terciaria,
- 15 como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, carbonato o hidrogenocarbonato, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico.
- 20 En caso de que un compuesto de la fórmula IV, en la que G es HO- se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III o V y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se realizará en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una
- 25 amida como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 40°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina. En caso de que el compuesto de la fórmula III o V se emplee en la
- 30 forma de una sal de adición de ácido en la reacción con el compuesto de la fórmula IV, usualmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de la fórmula III o V.

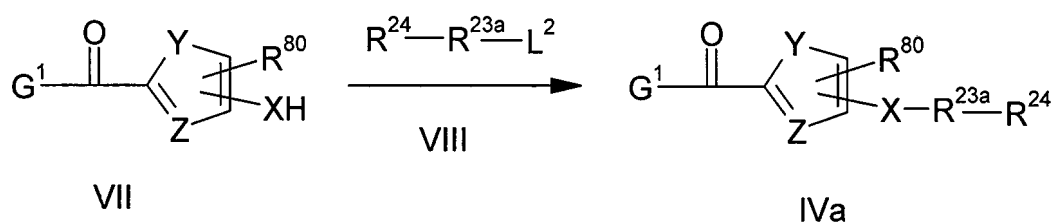
Como se ha indicado anteriormente, durante la formación del enlace amida entre los compuestos de las fórmulas III y V y compuestos de la fórmula IV, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas III, IV y V en forma protegida o en forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear transitoriamente cualquier grupo funcional por grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en la forma de un grupo protector que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica correspondientemente a todas las reacciones en el curso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la síntesis de los intermedios señalados a continuación y la síntesis de compuestos de partida y bloques de construcción. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se hallan, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4a ed. (2007), John Wiley & Sons. Algunos ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden aparecer en la forma de éteres bencilo de grupos hidroxilo y ésteres bencilo de grupos carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden aparecer en la forma de ésteres terc-butilicos de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden utilizar para proteger grupos hidroxilo y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloxycarbonilo que pueden aparecer en la forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de la fórmula III en el caso de que R^{50} sea $HO-$, pueden también evitarse empleándolos en la reacción de los compuestos de las fórmulas III y IV en la forma de otros ésteres, por ejemplo en la forma de ésteres alquilo como éster metilo o etilo que pueden

escindirse por hidrólisis, por ejemplo mediante un hidróxido de metal alcalino como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Otro ejemplo de grupos precursores además de grupos ciano (NC- , $\text{N}\equiv\text{C-}$), que ya se han mencionado, son grupos nitro que pueden convertirse en grupos amino por hidrogenación catalítica o por reducción, por ejemplo, con ditionito sódico. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar presente inicialmente en el transcurso de la síntesis de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo hidroxilo, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si está presente cualquier grupo protector o grupo precursor en los compuestos de las fórmulas III, IV y V y el producto directo de la reacción del compuesto de la fórmula III o V con el compuesto de la fórmula IV aún no es el compuesto final deseado, la retirada del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también pueden realizarse, en general, *in situ*.

Los compuestos de la fórmula IV están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con, o de forma análoga a, los procedimientos descritos en la bibliografía. Habitualmente, en procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos de la fórmula IV, se preparan compuestos en los que el grupo G en los compuestos de la fórmula IV es un grupo como alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-O- y el grupo G-C(O)- es por lo tanto un grupo éster de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o el grupo G-C(O)- es cualquier otro grupo éster tal como el éster bencílico fenil- $\text{CH}_2\text{-O-C(O)-}$ y el grupo G es por lo tanto un grupo benciloxi. Los compuestos de la fórmula IV, en la que G es HO-, pueden obtenerse a partir de dichos compuestos de la fórmula IV por hidrólisis ácida o básica de ésteres alquilo o por hidrogenación de ésteres bencílicos en condiciones convencionales. Los compuestos de la fórmula IV, en la que G es HO- pueden entonces transformarse en los compuestos de la fórmula IV en los que G es halógeno, como se explicó anteriormente, que luego pueden transformarse en compuestos en los que G es ariloxi, por ejemplo por reacción con un hidroxiareno tal como fenol. A continuación se señalan a modo de ilustración, diversos procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos de la fórmula IV,

donde el grupo R^{23} en el grupo $R^{24}-R^{23}$ -, es decir, en el grupo de la fórmula II que representa uno de los grupos R^{21} y R^{22} , tiene diferentes significados.

En un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula IV, en la que el grupo R²³ es una cadena en la cual el miembro de cadena terminal que está
5 unido al anillo que comprende los grupos Y y Z, es un miembro de cadena hetero, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula IVa.



En los compuestos de las fórmulas IVa, VII y VIII, los grupos Y, Z y R²⁴ se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R⁸⁰ se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R³⁰, HO-, R³⁰-O-, R³⁰-C(O)-O-, R³⁰-S(O)₂-O-, R³⁰-S(O)_m-, H₂N-, R³⁰-NH-, R³⁰-N(R³⁰)-, R³⁰-C(O)-NH-, R³⁰-C(O)-N(R⁷¹)-, R³⁰-S(O)₂-NH-, R³⁰-S(O)₂-N(R⁷¹)-, R³⁰-C(O)-, HO-C(O)-, R³⁰-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R³⁰-NH-C(O)-, R³⁰-N(R³⁰)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R³⁰-NH-S(O)₂-, R³⁰-N(R³⁰)-S(O)₂-, NC-, O₂N- y Het¹; o junto con R¹³ o R¹⁴ forma una cadena como se ha especificado en la definición de R¹³ y R¹⁴; es decir, R⁸⁰ tiene el significado de uno de los grupos R²¹ y R²² en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVa, VII y VIII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G¹-C(O)- es un grupo éster y el grupo G¹ un grupo tal como alquil (C₁-C₄)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro hetero de cadena como se ha especificado en la definición de R²³, es decir, un grupo elegido entre la serie que consiste en N(R²⁵), O, S, S(O) y S(O)₂, en particular entre la serie que consiste en N(R²⁵), O y S. Los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R²³ como se ha especificado anteriormente, en el que un miembro terminal de cadena

20 R^{22} en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVa, VII y VIII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo $G^1-C(O)-$ es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro hetero de

25 cadena como se ha especificado en la definición de R^{23} , es decir, un grupo elegido entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, en particular entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. Los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, en el que un miembro terminal de cadena

25 cadena como se ha especificado en la definición de R^{23} , es decir, un grupo elegido entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, en particular entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. Los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, en el que un miembro terminal de cadena

que es un miembro hetero de cadena, está unido al anillo que comprende los grupos Y y Z. R^{23a} , por lo tanto, es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de cadena de los que 0 ó 1 miembros de cadena son un miembro hetero de cadena elegido entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, con la

5 condición de que el miembro terminal de cadena adyacente al grupo L^2 sólo pueda ser un miembro hetero de cadena que conduzca a la formación del compuesto de la fórmula IVa en la que uno del grupo X y dicho miembro terminal de cadena se elige entre la serie que consiste en $S(O)$ y $S(O)_2$ y el otro se elige entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$

10 iguales o diferentes. Como se simboliza mediante los enlaces que conectan los grupos R^{80} y XH en los compuestos de la fórmula VII, como también en los grupos R^{80} y $X-R^{23a}-R^{24}$ de los compuestos de la fórmula IVa, donde los enlaces no se dirigen hacia un átomo de carbono del anillo específico, cada uno de dichos dos grupos puede estar ubicado en cada una de las dos posiciones del resto $C=C$ en el

15 anillo que comprende los grupos Y y Z representados en las fórmulas. Es decir, R^{80} puede estar ubicado en el carbono del anillo adyacente al grupo Y y el otro de los dos grupos en el átomo de carbono del anillo adyacente al grupo Z, como también R^{80} puede estar ubicado en el carbono del anillo adyacente al grupo Z y el otro de los dos grupos en el átomo de carbono del anillo adyacente al grupo Y. Esto se

20 aplica a todos los compuestos definidos a continuación que contienen un grupo R^{80} y un segundo grupo en el que los enlaces que conectan el grupo al anillo que comprende los grupos Y y Z no están dirigidos a átomos de carbono del anillo específicos. El grupo L^2 en los compuestos de las fórmulas VIII es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo X, tal como halógeno, por ejemplo cloro o

25 bromo, un grupo sulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo, o hidroxilo, por ejemplo.

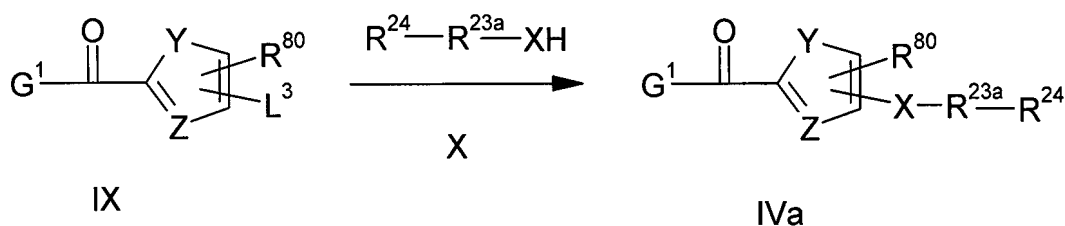
La reacción de un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII es una reacción de sustitución nucleófila que puede realizarse en condiciones

30 estándar para dichas reacciones conocidas por el experto en la materia. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano,

cloroformo o dicloroetano, un éter como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol como metanol, etanol o isopropanol, una cetona como acetona o butan-2-ona, un éter como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, una amida como DMF o NMP, un sulfóxido como DMSO o una sulfona como sulfolano, o una mezcla de disolventes, a temperaturas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 120°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, dependiendo de las características particulares del caso específico. En muchos casos, es favorable para potenciar la nucleofilia del compuesto de la fórmula VII y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido potásico, carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de la fórmula VII puede también tratarse con una base y transformarse en una sal en una etapa separada. Los compuestos de la fórmula VIII, en los que el grupo L² es hidroxilo, pueden favorablemente hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula VII bajo las condiciones de la reacción Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte tal como un éter, por ejemplo THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

25

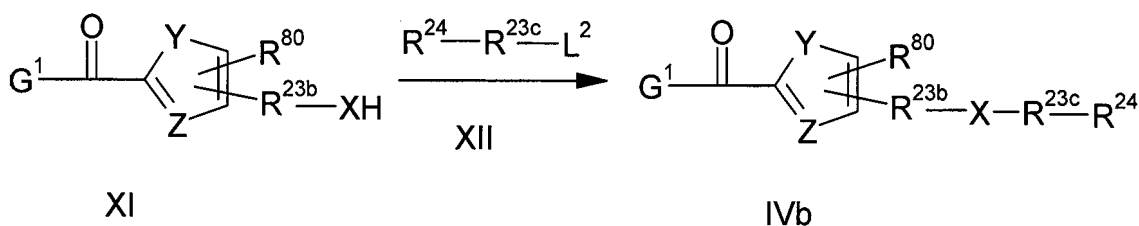
En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula IVa pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X.



En los compuestos de las fórmulas IX y X, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IX y X pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo $\text{G}^1-\text{C}(\text{O})-$ es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil $(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-$ o benciloxi. El grupo X es un miembro de cadena hetero como se especifica en la definición de R^{23} , es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en $\text{N}(\text{R}^{25})$, O, S, $\text{S}(\text{O})$ y $\text{S}(\text{O})_2$, en particular de la serie que consiste en $\text{N}(\text{R}^{25})$, O y S. En el compuesto de la fórmula X, los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se especificó anteriormente, donde un miembro de cadena terminal que es un miembro de cadena hetero, está unido al anillo que comprende los grupos Y y Z en los compuestos obtenidos de la fórmula IVa. Por lo tanto, R^{23a} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de cadena de los que 0 ó 1 miembro de cadena es un miembro hetero de cadena elegido entre la serie que consiste en $\text{N}(\text{R}^{25})$, O, S, $\text{S}(\text{O})$ y $\text{S}(\text{O})_2$, con la condición de que el miembro terminal de cadena adyacente al grupo X sólo pueda ser un miembro hetero de cadena si uno del grupo X y dicho miembro terminal de cadena se elige entre la serie que consiste en $\text{S}(\text{O})$ y $\text{S}(\text{O})_2$ y el otro se elige entre la serie que consiste en $\text{N}(\text{R}^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $\text{C}(\text{R}^{26})(\text{R}^{26})$ iguales o diferentes. El grupo L^3 en los compuestos de las fórmulas IX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo X, tal como halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi. La reacción de un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X formalmente es una reacción de

sustitución nucleófila en el anillo que comprende los grupos Y y Z que, en particular, se realiza en caso de compuestos de las fórmulas IX que son susceptibles a dicha reacción debido a la presencia de sustituyentes que retiran electrones o heteroátomos de anillo. La reacción puede realizarse en condiciones convencionales para dichas reacciones, que conocen los expertos en la técnica. Las explicaciones sobre las condiciones de reacción, tales como disolventes o bases que favorablemente se añaden, las cuales se han expuesto anteriormente con respecto a la reacción de un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII, se aplican correspondientemente a la reacción de un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X.

Las explicaciones sobre la reacción de un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII también se aplican correspondientemente a las reacciones para la preparación de compuestos de la fórmula I, en la que el miembro de cadena hetero en el grupo R^{23} no está presente en la posición terminal de la cadena que es adyacente al anillo que comprende los grupos Y y Z, pero está separado de dicho anillo por uno o más grupos $C(R^{26})(R^{26})$, donde las reacciones son del mismo tipo que las reacciones señaladas previamente. Como ejemplo, se puede ilustrar la preparación de un compuesto de la fórmula IVb a partir de un compuesto de la fórmula XI y un compuesto de la fórmula XII.



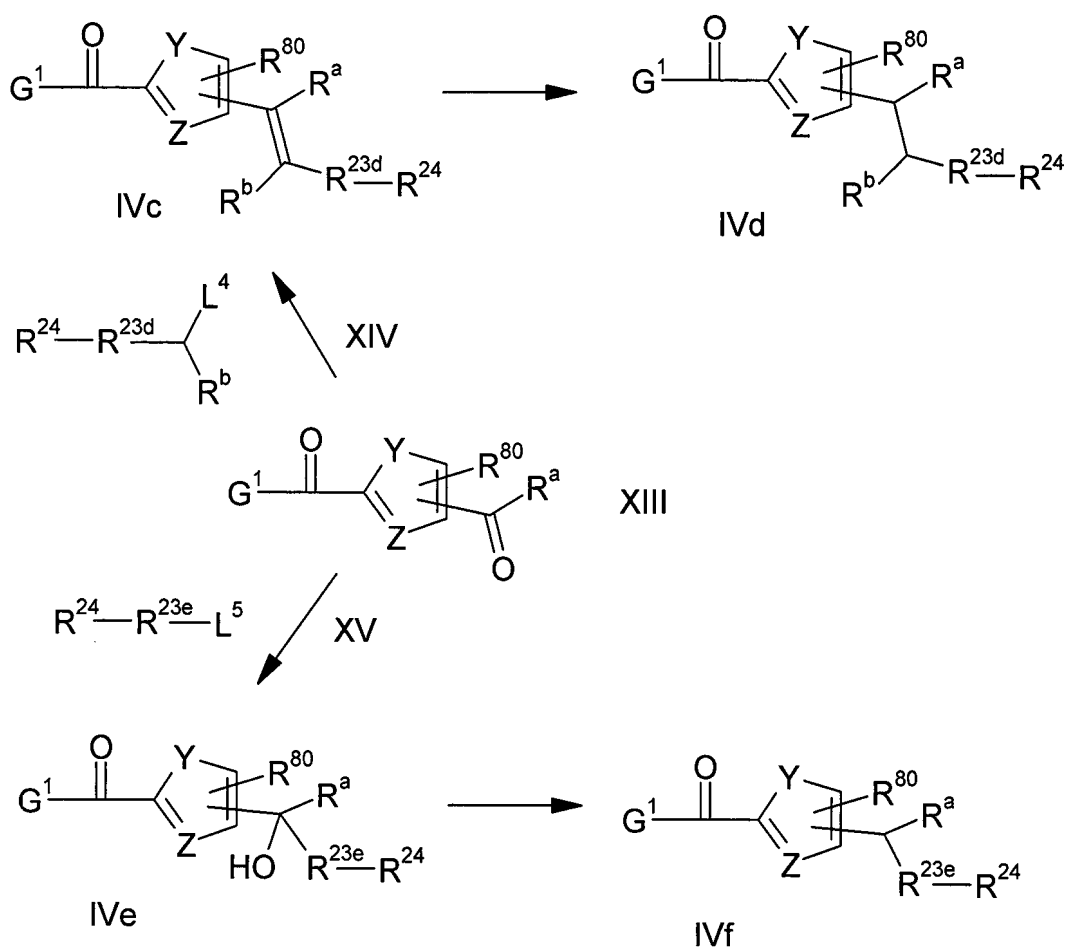
En los compuestos de las fórmulas IVb, XI y XII, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IX y X pueden

estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVb, XI y XII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1 -C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1 - C_4)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro de cadena hetero tal como se especifica en la definición de R^{23} , es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, en particular de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. Los grupos R^{23b} , R^{23c} y X en los compuestos de las fórmulas IVb juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, donde X es dicho miembro de cadena hetero. En caso de que R^{23} comprenda sólo un miembro hetero de cadena, el grupo R^{23b} en los compuestos de las fórmulas IVb y XI es una cadena que consiste en 1 a 4 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes y el grupo R^{23c} en los compuestos de las fórmulas IVb y XII es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 3 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes, con la condición de que el número total de grupos $C(R^{26})(R^{26})$ no sea mayor que 4. En el grupo R^{23c} en los compuestos de las fórmulas IVb y XII, puede estar presente un miembro de cadena hetero adicional seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$ en lugar de uno de los grupos $C(R^{26})(R^{26})$, siempre que dicho miembro de cadena hetero adicional pueda solamente estar presente en la posición terminal adyacente al grupo L^2 si uno del grupo X y dicho miembro de cadena en la posición terminal se selecciona entre la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. El grupo saliente L^2 en los compuestos de la fórmula XII se define como en los compuestos de la fórmula VIII. Correspondientemente, como se señaló anteriormente con respecto a la síntesis de los compuestos de la fórmula IVa, que pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII así como también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X, los compuestos de la fórmula IVb pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto que se define como el compuesto de la fórmula XI pero que contiene un grupo L^2 en lugar del grupo XH, con un compuesto que se define como el compuesto de la fórmula XII pero que contiene un grupo XH en lugar del grupo L^2 .

En un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula IV donde el grupo R^{23} es una cadena que no comprende ningún miembro de cadena hetero, un compuesto carbonilo de la fórmula XIII se condensa con un compuesto de la

5 fórmula XIV para dar una olefina de la fórmula IVc que puede posteriormente hidrogenarse para dar un compuesto de la fórmula IVd, respectivamente, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico de la fórmula XV para dar un alcohol de la fórmula IVe que a su vez puede posteriormente hidrogenarse para dar un compuesto de la fórmula IVf.

10



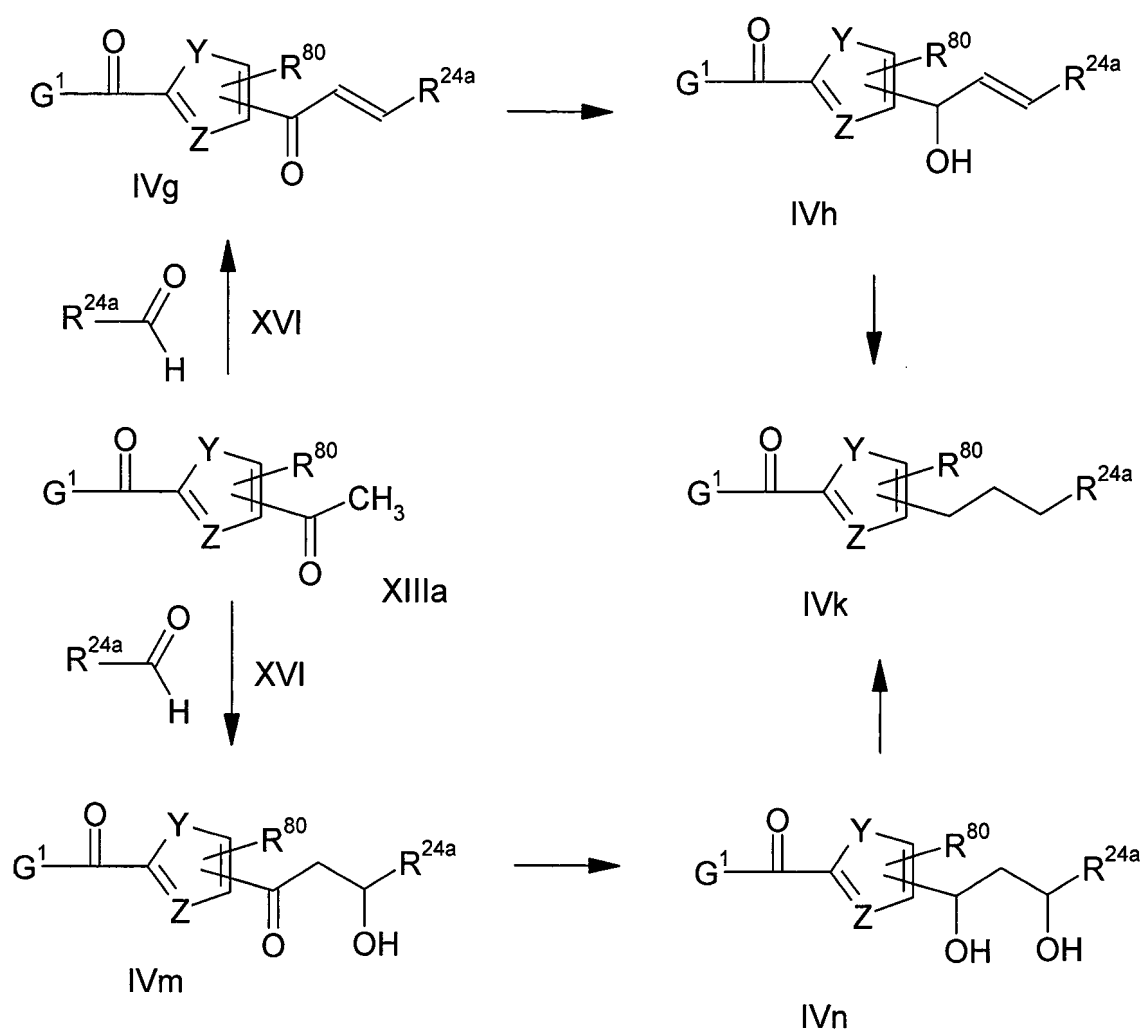
En los compuestos de las fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV y XV, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los

15 compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula

II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV y XV pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo $G^1-C(O)-$ es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. Los grupos R^a y R^b se seleccionan, independientemente uno del otro, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). El grupo R^{23d} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 3 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes, siendo el grupo R^{23e} un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes. El grupo L^4 en los compuestos de la fórmula XIV es un grupo que posibilita la formación de un doble enlace entre el átomo de carbono que porta el grupo L^4 y el átomo de carbono del grupo aldehído o grupo cetona que porta el grupo R^a en el compuesto de la fórmula XIII en una reacción de condensación. Algunos ejemplos de reacciones de condensación adecuadas son la reacción de Wittig y la reacción de Wittig-Horner, y los ejemplos de grupos L^4 adecuados, por lo tanto, son grupos fosfonio trisustituidos, tales como el grupo trifenilfosfonio, que tiene un anión, como un anión de haluro, como contraión, y grupos di(alquil (C_1-C_4))fosfonilo, tales como el grupo dietilfosfonilo. El grupo L^5 en los compuestos de la fórmula XV es un metal tal como el grupo haluro de litio o magnesio, como $MgCl$, $MgBr$ o MgI , y el compuesto de la fórmula XV, por lo tanto, es un compuesto de organolitio o un compuesto de Grignard. La reacción de Wittig y la reacción de Wittig-Horner y la adición del compuesto organometálico de la fórmula XV al compuesto de la fórmula XIII pueden realizarse en condiciones convencionales en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo, por ejemplo benceno o tolueno o un éter como éter dietílico, THF, dioxano o DME. La reacción de Wittig y la reacción de Wittig-Horner se realizan en presencia de una base tal como hidruro, por ejemplo hidruro de sodio, una amida como amida de sodio o diisopropilamida de litio, o un alcóxido como terc-butóxido de potasio. Dependiendo del caso en particular, en lugar de emplear una sal fosfonio y desprotonarla, también se pueden emplear iluros de fósforo estables directamente en la reacción. La hidrogenación del doble enlace en los compuestos de la fórmula IVc para dar los compuestos de las fórmulas IVd, o el grupo hidroxibencilico en los compuestos de las fórmulas IVe para dar los compuestos de las fórmulas IVf, se

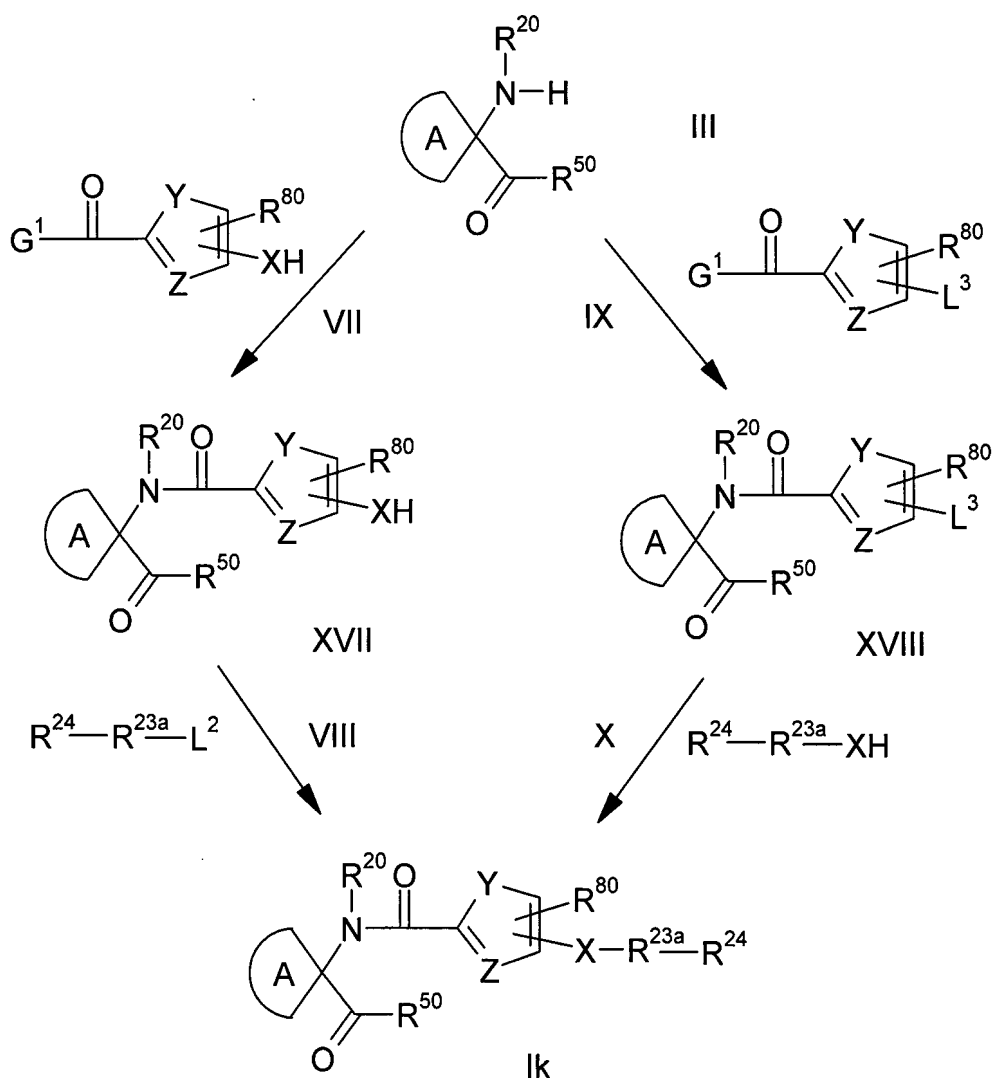
puede realizar en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbono.

- Dependiendo de las características particulares del caso específico, se pueden usar diversas otras reacciones para preparar los compuestos de la fórmula IV. Como ejemplo de la preparación de los compuestos en los que el grupo R^{23} es una cadena que comprende tres grupos $C(R^{26})(R^{26})$ y ningún miembro de cadena hetero, se puede mencionar una reacción de tipo aldol de un compuesto de la fórmula XIIIa, que es un compuesto de la fórmula XIII en la que el grupo R^a es metilo, con un aldehído de la fórmula XVI que conduce a un compuesto de la fórmula IVg o la fórmula IVm que puede reducirse a un compuesto de la fórmula IVh, IVk o IVn, por ejemplo.



- En los compuestos de las fórmulas IVg a IVn y XIIIa, los grupos Y y Z se definen como en los compuestos de la fórmula I. El grupo R^{24a} en los compuestos de las fórmulas IVg a IVn y XVI es un grupo R^{31} o un anillo de 3 a 10 miembros, ya que puede representar el grupo R^{24} en los compuestos de la fórmula I que está unido por un átomo de carbono del anillo, en particular un anillo aromático tal como un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de la fórmula I que no es un grupo de la fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVg a IVn, XIIIa y XVI pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo $G^1-C(O)-$ es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi.
- La reacción de un compuesto de la fórmula XIIIa con un compuesto de la fórmula XIV para dar un producto de adición aldol de la fórmula IVm o un producto de condensación de la fórmula IVg puede realizarse en condiciones convencionales para la reacción de aldol en presencia de una base, tal como hidróxido de metal alcalino, como hidróxido sódico o hidróxido potásico, un alcóxido como metóxido de sodio o etóxido de sodio o una amida como diisopropilamida de litio, en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o un éter como éter dietílico, THF o dioxano. A temperaturas inferiores, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente $-80^{\circ}C$ y aproximadamente $-30^{\circ}C$, se puede obtener el compuesto de la fórmula IVm, a temperaturas superiores, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente $10^{\circ}C$ y aproximadamente $60^{\circ}C$, o por tratamiento del compuesto de la fórmula IVm con un ácido, el compuesto de la fórmula IVg. La función cetona en los compuestos de las fórmulas IVg y IVm puede reducirse a una función alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como un borohidruro, por ejemplo borohidruro de litio o borohidruro de sodio, para dar un compuesto de la fórmula IVh o IVn, respectivamente, que puede transformarse en un compuesto de la fórmula IVk por deshidratación en presencia de un ácido y/o hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, por ejemplo.

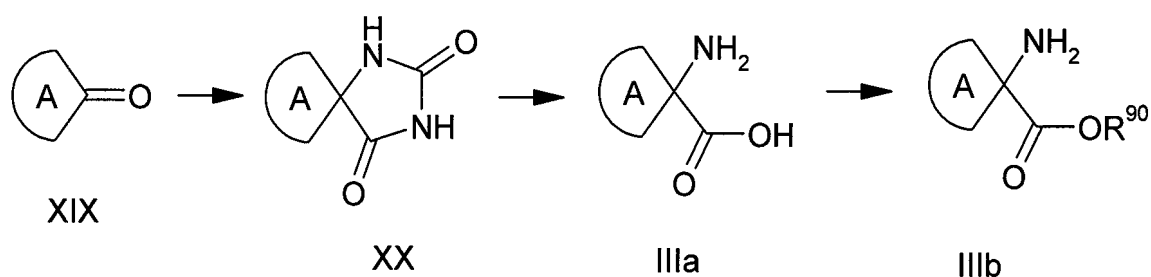
- Como un ejemplo adicional de reacciones que pueden usarse para preparar compuestos de la fórmula IV, pueden mencionarse reacciones de acoplamiento de C-C catalizadas con metales de transición a través de las cuales pueden obtenerse
- 5 compuestos en los que el grupo R^{23} es un enlace directo. Dichos compuestos pueden obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula IX y un ácido borónico, por ejemplo un ácido fenilborónico, ácido cicloalquilborónico o ácido heteroarilborónico opcionalmente sustituido. Como catalizador en dichas reacciones, se puede utilizar un compuesto de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o
- 10 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y un compuesto de yoduro de cobre (I). Se encuentran más detalles sobre dichas reacciones en N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95 (1995), 2457-2483; y R. Chinchilla et al., Chem. Rev. 107 (2007), 874-922, por ejemplo.
- 15 El orden en el que se introducen los grupos en el curso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I puede además ser diferente de los mencionados anteriormente. Por ejemplo, en lugar de preparar primero un compuesto de la fórmula IVa a partir de un compuesto de la fórmula VII y un compuesto de la fórmula VIII o a partir de un compuesto de la fórmula IX y un compuesto de la fórmula X y
- 20 luego hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IVa con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula I, puede hacerse reaccionar también un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VII o un compuesto de la fórmula IX y el compuesto obtenido de la fórmula XVII o XVIII hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII o X, respectivamente, para dar un
- 25 compuesto de la fórmula Ik. Esta secuencia de reacción también puede realizarse con compuestos de la fórmula V en lugar de con compuestos de la fórmula III, y en los compuestos obtenidos el grupo nitrilo puede convertirse en el grupo $-C(O)-R^{50}$ para dar compuestos de la fórmula Ik.



En los compuestos de las fórmulas **Ik**, **XVII** y **XVIII**, el anillo **A** y los grupos **Y**, **Z**, R^{20} , R^{24} y R^{50} se definen como en los compuestos de la fórmula **I**. Los grupos **X**, R^{23a} y R^{80} se definen como en los compuestos de la fórmula **IVa**. Por lo tanto, R^{80} tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de la fórmula **I** que no es un grupo de la fórmula **II**. El grupo **X** es un miembro hetero de cadena como se ha especificado en la definición de R^{23} , es decir, un grupo elegido entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, **O**, **S**, $S(O)$ y $S(O)_2$, en particular entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, **O** y **S**. Los grupos R^{23a} y **X** juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, en el que un miembro terminal de cadena que es un miembro hetero de cadena, está unido al anillo que comprende los grupos **Y** y **Z**. R^{23a} , por lo tanto, es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros

de cadena de los que 0 ó 1 miembros de cadena son un miembro hetero de cadena elegido entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, con la condición de que el miembro terminal de cadena adyacente al grupo X sólo pueda ser un miembro hetero de cadena si uno del grupo X y dicho miembro terminal de cadena se elige entre la serie que consiste en $S(O)$ y $S(O)_2$ y el otro se elige entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas Ik, XVII y XVIII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. Como se ha indicado anteriormente y como se aplica a todos los compuestos que contienen un grupo R^{80} y otro grupo que están conectados al anillo que comprende los grupos Y y Z por enlaces que no están dirigidos a un átomo de carbono del anillo específico, los grupos R^{80} y X en los compuestos de la fórmula XVII, los grupos R^{80} y L^3 en los compuestos de la fórmula XVIII y los grupos R^{80} y $X-R^{23a}-R^{24}$ en los compuestos de la fórmula Ik pueden estar ubicados en cada una de las dos posiciones del resto $C=C$ en el anillo que comprende los grupos Y y Z. Las explicaciones expuestas anteriormente con respecto a la reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV, la reacción de un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII y la reacción de un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X se aplican correspondientemente a la reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula VII o un compuesto de la fórmula IX, la reacción de un compuesto de la fórmula XVII con un compuesto de la fórmula VIII y la reacción de un compuesto de la fórmula XVIII con un compuesto de la fórmula X. El orden en el que se introducen los grupos en el curso de la síntesis de un compuesto de la fórmula I puede además ser diferente con respecto a otras reacciones. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula XVIII puede emplearse en una reacción de acoplamiento C-C catalizada con metales de transición como se mencionó anteriormente, o un compuesto de la fórmula XIIIa puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III y el compuesto obtenido modificado en el grupo $CH_3-C(O)-$ para dar un compuesto de la fórmula I.

Como los compuestos de la fórmula IV, los compuestos de las fórmulas III y V están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con, o de forma análoga a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de hidantoína de Bucherer-Bergs o el procedimiento de Strecker para la preparación de aminoácidos y nitrilos de aminoácidos, respectivamente. El siguiente esquema ilustra el procedimiento de hidantoína de Bucherer-Bergs para la síntesis de aminoácidos.

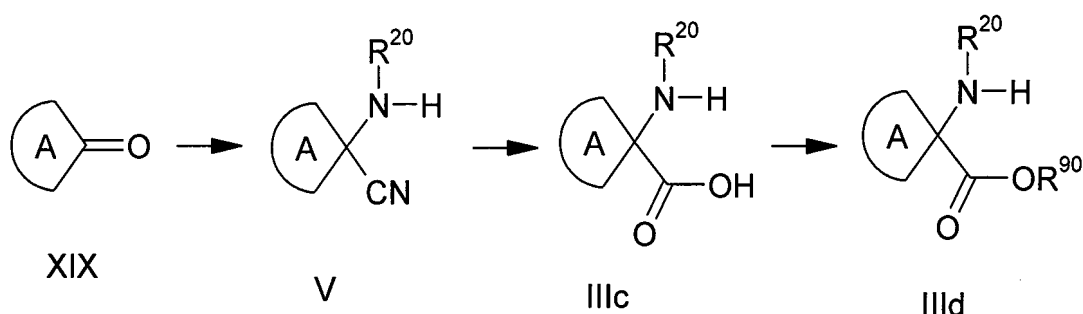


En el procedimiento de Bucherer-Bergs, una cetona de la fórmula XIX se convierte en una hidantoína de la fórmula XX por reacción con una fuente de cianuro, tal como un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro sódico ($NaCN$), y carbonato de amonio ($(NH_4)_2CO_3$) en un disolvente inerte, tal como una mezcla de un alcohol tal como un alcohol (C_1-C_3) y agua, por ejemplo una mezcla de etanol y agua, a temperaturas de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$, en particular a temperaturas de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $120^\circ C$, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La hidantoína obtenida puede convertirse en el aminoácido respectivo de la fórmula IIIa por hidrólisis, por ejemplo por hidrólisis con un ácido acuoso tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o por hidrólisis con una base acuosa tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Para la reacción con el compuesto de la fórmula IV, el aminoácido de la fórmula IIIa puede protegerse por conversión en un éster de aminoácido de la fórmula IIIb en la que R^{90} es un grupo tal como alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo o etilo o bencilo, por métodos convencionales que son bien conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo por esterificación con un alcohol tal como metanol

o etanol en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno. El grupo A en los compuestos de las fórmulas XIX, XX, IIIa y IIIb se define como en los compuestos de la fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final.

5

El siguiente esquema ilustra el procedimiento de Strecker para la síntesis de nitrilos de aminoácidos.



10

En el procedimiento de Strecker, una cetona de la fórmula XIX se convierte en el nitrilo de aminoácido correspondiente de la fórmula V por reacción con una fuente de cianuro, tal como cianuro de metal alcalino, tal como cianuro potásico (KCN), y una sal de una amina de la fórmula $R^{20}-NH_2$, en la que R^{20} se define como en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo cloruro de amonio (NH_4Cl) en caso de que R^{20} sea hidrógeno o cloruro de metilamonio (CH_3-NH_3Cl) en caso de que R^{20} sea metilo, en un disolvente inerte tal como agua o un alcohol tal como un alcanol (C_1-C_3), tal como metanol o etanol o una mezcla de los mismos con agua, por ejemplo una mezcla de etanol y agua, a temperaturas de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$, en particular a temperaturas de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $120^\circ C$ o a temperaturas de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. El nitrilo de aminoácido obtenido de la fórmula V puede hidrolizarse para dar el aminoácido de la fórmula IIIc, por ejemplo por hidrólisis con un ácido acuoso, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o por hidrólisis con una base acuosa, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, a temperatura elevada, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente $50^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de

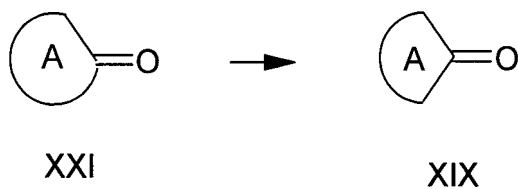
25

reacción, y después el aminoácido puede esterificarse para dar un compuesto de la fórmula IIIId, para su uso en la reacción con el compuesto de la fórmula IV, como se ha mencionado anteriormente con respecto a los aminoácidos de la fórmula IIIa. Como alternativa, el nitrilo de aminoácido de la fórmula V puede hacerse reaccionar directamente con un compuesto de la fórmula IV y el grupo nitrilo hidrolizarse posteriormente, como se ha resumido anteriormente. Los grupos A y R^{20} en los compuestos de las fórmulas IIIc y IIIId y en las aminas de la fórmula $R^{20}-NH_2$ se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo R^{90} en los compuestos de la fórmula IIIId se define como en los compuestos de la fórmula IIIb.

Se descubrió que el procedimiento de Bucherer-Bergs y el procedimiento de Strecker daban resultados diferentes con respecto a la estereoquímica en el caso en el que el aminoácido preparado o los nitrilos de aminoácidos contienen sustituyentes adicionales en el anillo A. Se describió en la bibliografía (véase L. Munday, J. Chem. Soc. (1961), 4372-79) que, si el anillo A es un anillo de ciclohexano sustituido, el procedimiento de Bucherer-Bergs libera productos en los que el sustituyente está en posición cis con respecto al grupo amino en el aminoácido obtenido en caso de que el sustituyente esté en la posición 2 o en la posición 4 del anillo, pero productos en los que el sustituyente está en posición trans con respecto al grupo amino en caso de que el sustituyente esté en la posición 3 del anillo, mientras que el procedimiento de Strecker libera productos en los que el sustituyente está en posición trans con respecto al grupo amino en caso de que el sustituyente esté en posición 2 o en posición 4, pero productos en los que el sustituyente está en posición cis con respecto al grupo amino en caso de que el sustituyente esté en la posición 3.

Las cetonas cíclicas de la fórmula XIX que se emplean en el procedimiento de Bucherer-Bergs y el procedimiento de Strecker están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por una gran diversidad de métodos sintéticos bien conocidos para una persona experta en la técnica. Por ejemplo, una cetona cíclica de la fórmula XIX puede sintetizarse por expansión del anillo de la cetona respectiva de

tamaño de anillo menor de la fórmula XXI, que contiene un carbono menos en el anillo, con diazometano (CH_2N_2), por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en F. Alonso et al., Tetrahedron 51 (1995), 10259-10280.

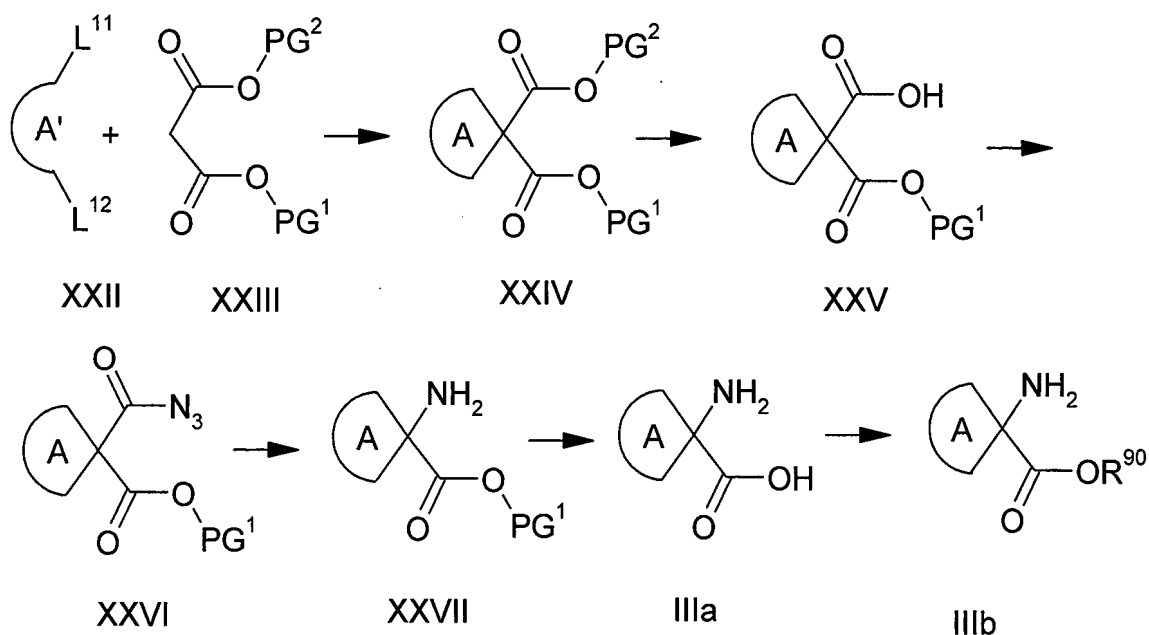


La reacción de expansión del anillo con diazometano se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), etanol, metanol, un hidrocarburo, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente -78°C a 50°C , en particular a temperaturas de aproximadamente -40°C a aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 0°C . Puede usarse diazometano como solución en un disolvente inerte, por ejemplo, éter dietílico o THF, o puede generarse in situ a partir de una fuente apropiada para diazometano tal como N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida (Diazald[®]) o N-metil-N-nitrosourea. Por ejemplo, puede añadirse N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida a una solución de la cetona en un disolvente inerte tal como una mezcla de etanol, metanol y agua que contiene una base tal como hidróxido potásico para generar diazometano in situ. Como alternativa, puede añadirse trimetilsilildiazometano a una solución de la cetona y un eliminador ácido o silílico tal como eterato de trifluoruro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano para generar un equivalente de diazometano y para realizar la reacción de ampliación del anillo. Como se aplica en general y se sabe bien por una persona experta en la técnica, las condiciones de reacción para la ampliación del anillo de una cetona dependen de las particularidades del caso específico, por ejemplo de los sustituyentes del anillo A.

Una estrategia sintética alternativa para derivados de aminoácidos de las fórmulas IIIa y IIIb parte de derivados de ácido malónico de la fórmula XXIII que pueden estar

dialquilados con un compuesto de alquilación divalente de la fórmula XXII para dar un derivado de ácido dicarboxílico cíclico de la fórmula XXIV de forma análoga a la descrita en V. Prelog et al., *Helv. Chim. Acta* 65 (1982), 2622-2644, e ilustrada en el siguiente esquema.

5



El resto A' en el compuesto de alquilación divalente de la fórmula XXII corresponde al anillo A en los compuestos de la fórmula I con la excepción de que no contiene el átomo de carbono del anillo presente en A que tiene los grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰, y se define consecuentemente, y los grupos L¹¹ y L¹² son grupos salientes tales como halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o grupos sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi. Los grupos PG¹ y PG² en el derivado de ácido malónico de la fórmula XXIII y los compuestos de las fórmulas XXIV, XXV, XXVI y XXVII tienen la función de grupos protectores de los grupos ácido carboxílico y pueden ser grupos iguales o diferentes tales como alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo, etilo o terc-butilo o bencilo. La reacción de alquilación de los compuestos de las fórmulas XXII y XXXIII se realiza generalmente en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico o un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido potásico, en un disolvente inerte tal como un éter tal como THF o éter dietílico o una amida tal como DMF o NMP o un nitrilo tal como

10

15

20

acetonitrilo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, dependiendo de las particularidades del caso específico. Después de la reacción de alquilación, uno de los grupos protectores, por ejemplo PG², se escinde, por ejemplo, por tratamiento con una base acuosa, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en el caso de un grupo metilo o etilo. En el compuesto obtenido de la fórmula XXV el grupo ácido carboxílico libre puede degradarse para dar un grupo amino por reacciones de degradación que son bien conocidas por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede conseguirse por formación de un anhídrido mixto, por ejemplo por reacción con un éster del ácido clorofórmico tal como cloroformiato de isobutilo en presencia de una base tal como trietilamina o N-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como acetona, el anhídrido mixto reacciona in situ con una azida de metal alcalino tal como azida sódica para dar la azida de ácido de la fórmula XXVI, que posteriormente se calienta en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal como tolueno o xileno, para dar el isocianato degradado que puede hidrolizarse, por ejemplo con un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico para dar el derivado de aminoácido de la fórmula XXVII que ya constituye un compuesto de la fórmula IIIb o en el que el grupo protector PG¹ puede escindirse para dar un compuesto de la fórmula IIIa que a su vez puede esterificarse como se ha mencionado anteriormente para dar un compuesto de la fórmula IIIb. Como alternativa, el grupo ácido carboxílico libre en el compuesto de la fórmula XXV puede hacerse reaccionar con un reactivo de transferencia de azida tal como difenilfosforil azida para producir la azida de ácido de la fórmula XXVI que puede degradarse como se ha indicado. Pueden encontrarse detalles adicionales sobre los procedimientos de degradación y sobre la hidrólisis del isocianato intermedio, por ejemplo, en T. N. Wheeler, Synth. Commun. 18 (1988), 141-149, y M. Oba et al., Tetrahedron 61 (2005), 593-598. El grupo A en los compuestos de las fórmulas XXIV, XXV, XXVI y XXVII se define como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final.

Los compuestos de partida y componentes básicos para la síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con

- procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a dichos procedimientos, o están disponibles en el mercado. Como ejemplos de preparación de compuestos de la fórmula VIII en la que R^{24} es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, R^{23a} es un grupo CH_2CH_2 opcionalmente sustituido con alquilo y L^2 es un grupo hidroxilo, se pueden mencionar aquellos en los que se hace uso del procedimiento para el acoplamiento de haluros de arilo con enolatos de éster descritos por M. Jørgensen et al., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565. En dicho procedimiento, se desprotona un éster del ácido acético opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo éster terc-butílico de ácido acético o éter metílico del ácido isobutírico, con una base tal como diciclohexilamida de litio, y se hace reaccionar con un bromuro de arilo opcionalmente sustituido en presencia de un compuesto de paladio tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y tri(terc-butil)fosfina para dar un éster del ácido 2-(aril opcionalmente sustituido)acético que está opcionalmente sustituido con alquilo en la posición 2 del resto ácido acético. La reducción de la función éster en condiciones convencionales, por ejemplo con hidruro de aluminio y litio, produce entonces el 2-(aril opcionalmente sustituido)etanol que está opcionalmente sustituido con alquilo en la posición 2.
- Para obtener otros compuestos de la fórmula I, pueden realizarse diversas transformaciones de grupos funcionales en condiciones convencionales en compuestos de la fórmula I o intermedios o compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede esterificar para dar un éster del ácido carboxílico o un éster del ácido sulfónico, o eterificar. Las eterificaciones de grupos hidroxilo pueden realizarse favorablemente por alquilación con el compuesto halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida, por ejemplo DMF o NMP o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo bajo las condiciones de reacción Mitsunobu a las que se hizo referencia previamente. Un grupo hidroxilo puede transformarse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Un átomo de halógeno puede reemplazarse con una

- diversidad de grupos en una reacción de sustitución que puede también ser una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro del ácido o anhídrido o un cloruro del ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico puede hidrolizarse en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse a un derivado reactivo, como se señaló anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula IX, y hacerse reaccionar con una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico o átomo de azufre que aparece en una cadena que representa el grupo R^{23} puede oxidarse con un peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido $S(O)-$ o un resto sulfona $S(O)_2$. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster del ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se conocen per se y pueden realizarse en un modo familiar para la persona con experiencia en la técnica, de acuerdo con o por analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; o *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2, ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas. Asimismo, aparte de las técnicas de química de solución, los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse por química en fase sólida.
- Otro objetivo de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, IVb, IVc, IVd,

IVe, IVf, IVg, IVh, IVk, IVm, IVn, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI y XXVII en las que el anillo A y los grupos G, G¹, L², L³, L¹¹, L¹², PG¹, PG², X, Y, Z, R²⁰ a R²³, R^{23a}, R^{23b}, R^{23c}, R²⁴, R^{24a}, R⁵⁰, R⁸⁰, R^a y R^b son como se han definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realización y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en esta memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben el receptor Edg-2 (receptor LPA₁) como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son, en consecuencia, valiosos compuestos activos farmacéuticos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación de miocardio que incluye remodelación de miocardio después de un infarto o después de una cirugía cardíaca, remodelación vascular que incluye rigidez vascular, hipertensión que incluye hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), reestenosis, trombosis o trastornos de permeabilidad vascular, para cardioprotección tal como cardioprotección después de un infarto de miocardio o después de una cirugía cardíaca, para renoprotección, o

para el tratamiento de inflamación o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoidea, artrosis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal o insuficiencia renal que incluye insuficiencia renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o distrés respiratorio agudo (ARDS), enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, tumores, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar que incluye fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal que incluye fibrosis tubulointersticial renal, fibrosis hepática, afecciones dérmicas fibrosantes que incluyen formación de queloides, colagenosis, escleroderma, esclerosis sistémica progresiva y dermatopatía fibrosante nefrogénica, u otros tipos de fibrosis que incluyen contractura de Dupuytren, psoriasis, dolor tal como dolor neuropático, dolor diabético o dolor inflamatorio, prurito, daño por reperfusión/isquemia retinal, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos cerebrales, trastornos nerviosos periféricos, trastornos endocrinos tales como hipertiroidismo, trastornos de cicatrización o trastornos de curación de heridas, por ejemplo. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o curación, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado o secuelas, o en pacientes que son susceptibles a trastornos de cicatrización de heridas, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede influir favorablemente en la cicatrización de heridas después de una cirugía. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede

demostrarse en los ensayos farmacológicos descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden
5 usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres
humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados
entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un sujeto de la presente
invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente
10 aceptables y solvatos para uso como productos farmacéuticos, como también las
composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de
por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o
su solvato como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es
decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no
15 perjudiciales, y opcionalmente uno o más de otros compuestos activos
farmacéuticos. Un sujeto de la presente invención consiste además en los
compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para
uso en el tratamiento de las enfermedades precedentemente mencionadas o que se
mencionarán a continuación, incluyendo el tratamiento de cualquiera de las
20 enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardiaca o enfermedades
fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis
perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática o dermatopatías fibrosantes, el uso de los
compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para
la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades
25 mencionadas anteriormente o que se mencionarán a continuación, incluyendo el
tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo
insuficiencia cardiaca o enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar,
fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis
hepática o dermatopatías fibrosantes, donde el tratamiento de enfermedades
30 comprende la terapia y profilaxis como se mencionó anteriormente, como también su
uso para la preparación de un medicamento para la inhibición del receptor Edg-2
(receptor LPA₁). Un sujeto de la invención consiste también los métodos para el
tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas o que se mencionarán

a continuación, incluyendo el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardíaca o enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática o dermatopatías fibrosantes, que comprende

5 administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato a un ser humano o animal que lo necesita. Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración entérica, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral,

10 por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular, intranasal o intraocular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus

15 solvatos se pueden utilizar también combinados con otros compuestos activos farmacéuticos, donde en dicha combinación, el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos y uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos pueden estar presentes en una y en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para

20 administración separada, simultánea o secuencial. Algunos ejemplos de dichos otros compuestos activos farmacéuticos son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), ramiprilo, antagonistas del receptor de angiotensina II del subtipo 1 (AT1), irbesartan, antiarrítmicos, dronedarona, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa (PPAR- α), activadores del receptor

25 activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ), pioglitazona, rosiglitazona, prostanoïdes, antagonistas del receptor de endotelina, bosentan, inhibidores de elastasa, antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de renina, inhibidores de cinasa rho, activadores de guanilato ciclasa soluble (sGC),

30 sensibilizadores sGC, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), donadores de óxido nítrico (NO), fármacos digitalis, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/endoropeptidasa neutra

(ACE/NEP), estatinas, inhibidores de recaptación de ácido biliar, antagonistas del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), antagonistas de vasopresina, acuaréticos, inhibidores del intercambiador de hidrógeno y sodio del subtipo 1 (NHE1), antagonistas del factor II/factor IIa, antagonistas del factor IX/factor IXa, antagonistas del factor X/factor Xa, antagonistas del factor XIII/factor XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inhibidores de plaquetas, profibrinolíticos, inhibidores de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI 1), cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, anticuerpos terapéuticos, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que incluyen abciximab, inhibidores de quimasa, citoestáticos, taxanos, paclitaxel, docetaxel, inhibidores de aromatasa, antagonistas del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de estrógenos selectivo (SERM), inhibidores de tirosina cinasa, imatinib, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, inhibidores de RAF cinasa, inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK), pirfenidona, inhibidores de multikinasa y sorafenib. Un sujeto de la presente invención es también dicho uso combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de la fórmula I descritos en esta memoria y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos activos farmacéuticos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos, y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que en general oscila entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 1000 mg, en particular entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 500 mg, por ejemplo entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse en un modo

conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o su sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos, por ejemplo aquellos anteriormente mencionados, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos que también se pueden utilizar como diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Algunos ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones que incluyen disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, por ejemplo disoluciones acuosas. Para uso tópico pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones,

geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

- 10 Como es usual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado, su potencia y duración de la acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos farmacéuticos además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, en particular aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo de la conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

- Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos *in vitro* de muestras biológicas, si se pretende una inhibición del receptor Edg-2. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden

usar como productos intermedios para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

5

Abreviaturas

	ACN	acetonitrilo
	DCM	diclorometano
10	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EA	acetato de etilo
	EDIA	N-etildiisopropilamina
15	EDC	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HEP	heptano
	HOBT	1-hidroxi-benzotriazol
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

20

En general, las reacciones se realizaron en argón. Si los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en la forma de sus sales de adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tal como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplificados y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido.

25

30

Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y

tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por caracterización por HPLC analítica/MS combinadas (LC/MS), y/o cromatografía de capa fina (TLC) valores F.r., y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique algo diferente, los espectros ^1H RMN se registraron a 500 MHz en DMSO- D_6 como el disolvente a 298 K. En la caracterización RMN, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doblete de dobletes, ddd: doblete de doblete de dobletes, t: triplete, dt: doblete de tripletes, tt: triplete de tripletes, c: cuadruplete, dc: doblete de cuadrupletes, m: multiplete; a: ancho) de los picos según lo determinado en las impresiones. En la caracterización MS, se indica en general el número másico (m/z) del pico del ión molecular $[\text{M}]$, p. ej. $[\text{M}^+]$, o de un ión relacionado tal como el ión $[\text{M}+1]$, p. ej. $[(\text{M}+1)^+]$, es decir, el ión molecular protonado $[(\text{M}+\text{H})^+]$ abreviado como $[\text{MH}^+]$, o el ión $[\text{M}-1]$, p. ej. $[(\text{M}-1)^-]$, es decir, el ión molecular desprotonado $[(\text{M}-\text{H})^-]$, que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electronebulización (ESI). Las particularidades de los métodos de LC/MS usadas son las siguientes.

Método LC1

Columna: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2 ml/min; 50°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 0,2 min, luego de 98% de A + 2% de B a 2,2% de B en 98 min, luego 2% de B durante 0,8 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC2

Columna: Merck Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,4 ml/min; 50°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 0,2 min, luego de 98% de A + 2% de B a 2,2% de B en 98 min, luego 2% de B durante 0,8 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC3

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: metanol + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 1 min, luego de 95% de A + 5% de B a 4% de B en 95 min, luego 5% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

5

Método LC4

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm; 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; de gradiente: de 5% de A + 95% de B a 95% de A + 5% de B en 1,1 min, después 95% de A + 5% de B durante 0,6 min; método de ionización MS: ESI⁺ o ESI⁻

10

Método LC5

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B a 60 % de A + 40 % de B en 3,5 min, luego a 98 % de A + 2 % de B en 0,5 min, luego 98 % de A + 2 % de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI⁻

15

Método LC6

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; 45°C; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B a 60 % de A + 40 % de B en 3,5 min, luego a 98 % de A + 2 % de B en 0,5 min, luego 98 % de A + 2 % de B durante 1 min; método de ionización MS: ESI⁺ o ESI⁻

20

25

Método LC7

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,2 min, luego de 95% de A + 5% de B a 2,2% de B en 95 min, luego 5% de B durante 0,8 min; método de ionización MS: ESI+

30

Método LC8

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 50°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,2 min, luego de 95% de A + 5% de B a 2,2% de B en 95 min, luego 5% de B durante 1,1 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC9

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; 40°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% de A + 95% de B durante 0,3 min, luego de 95% de A + 5% de B a 3,2% de B en 95 min, luego 5% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC10

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% de A + 98% de B durante 1 min, luego de 95% de A + 5% de B a 4% de B en 95 min, luego 5% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC11

Columna: Thermo Javelin C18, 40 x 2,1 mm, 5 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 2% de A + 98% de B a 80% de A + 20% de B en 7 min, luego a 100% de A + 0% de B en 0,2 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC12

Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18, 50 x 4,6 mm, 1,8 µm; caudal: 1,5 ml/min; 40°C; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 2 % de A + 98 % de B a 100 % de A + 0 % de B en 2 min; método de ionización MS: ESI+

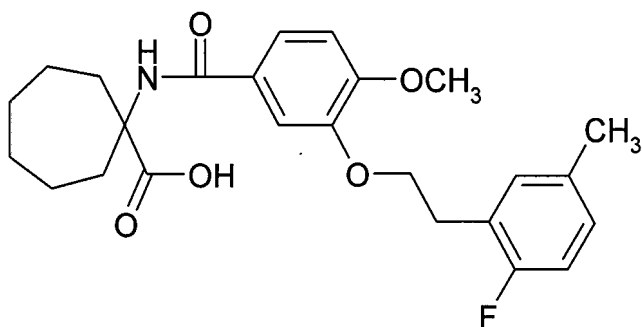
Método LC13

Columna: YMC J'sphere H80, 20 x 2,1 mm, 4 μ m; 30°C; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 4% de A + 96% de B a 95% de A + 5% de B en 2,4 min, luego a 4% de A + 96% de B en 0,05 min, luego 4% de A + 96% de B durante 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

5

Ejemplo 1

Ácido 1-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico



10

Etapa 1: Se disolvió éster metílico del ácido 3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico 2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etanol (508 mg, 3,29 mmol) en THF (23 ml). Se añadieron trifenilfosfina (1,08 g, 4,12 mmol) y éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico (500 mg, 2,75 mmol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente DIAD (832 mg, 4,12 mmol) con agitación. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para dar 530 mg del compuesto del título.

15

^1H RMN: δ = 7,59 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,10-7,02 (m, 3H); 4,20 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 2,26 (s, 3H).

20

Etapa 2: Ácido 3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (530 mg, 1,66 mmol) se disolvió en dioxano (8,3 ml). Se añadió hidróxido de litio (8,3 ml de una solución acuosa 1 M) y la mezcla se mantuvo durante 20 min a 60°C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se

25

repartió entre un exceso de ácido clorhídrico 2 N y AE y la fase acuosa se extrajo con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se agitó durante una noche con una mezcla de éter dietílico y HEP, se filtró, y el sólido se secó a vacío para dar
5 500 mg del compuesto del título.

^1H RMN: δ = 12,5 (s a, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,10-7,02 (m, 3H); 4,20 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 2,26 (s, 3H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-
10 benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 2 (285 mg, 0,937 mmol) se disolvió en un exceso de cloruro de tionilo (0,7 ml) y se agitó durante 20 min a 60°C. La solución se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se añadió a una mezcla bien agitada de hidroccloruro de éster metílico del ácido 1-
15 amino-cicloheptanocarboxílico (195 mg, 0,937 mmol), AE y un exceso de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con AE, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Este residuo
20 se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 160 mg del compuesto del título.

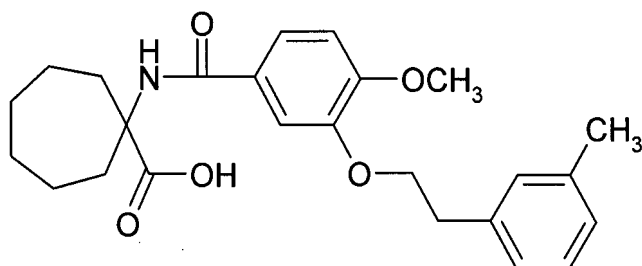
Etapa 4: Ácido 1-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-
cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 3 (160 mg, 0,35 mmol) se disolvió en dioxano (1,8 ml). Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (1,8 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min, se enfrió y se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y AE. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó en éter y el material sólido
30 que se formó se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (126 mg).

^1H RMN: δ = 12 (s a, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,10-7,00 (m, 3H); 4,20 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,13-2,01 (m, 4H); 1,58-1,42 (m, 8H)

5 Ejemplo 2

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



10 Etapa 1: Ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

A partir de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico, el compuesto del título se obtuvo por reacción con 2-m-tolil-etanol (2-(3-metil-fenil)-etanol) de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1 e hidrólisis del grupo éster de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1.

15 ^1H RMN: δ = 12,65 (s a, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,17-7,15 (m, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,06-7,02 (m, 2H); 4,19 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Etapa 2: Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

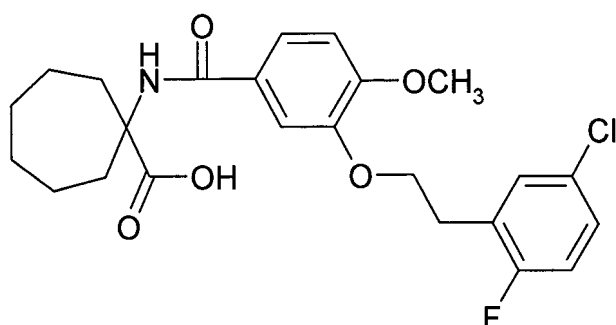
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 1, etapas 3 y 4.

LC/MS (Método LC10): T.r. = 3,67 min; m/z = 426,23 [MH^+]

Ejemplo 3

Ácido 1-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico

25



Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-(3-acetoxi-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

- 5 Se disolvió ácido 3-acetoxi-4-metoxi-benzoico (7,10 g, 33,8 mmol) en DMF (70 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron secuencialmente hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico (7,72 g, 37,2 mmol), EDIA (24,4 ml, 135 mmol) y TOTU (16,6 g, 50,7 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la agitación se
- 10 continuó durante 1 h. El sólido material que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El material obtenido se agitó con una mezcla de éter dietílico/HEP, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (9,03 g).

^1H RMN: δ = 8,81 (s, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,19 (d, 1H), 3,82 (s, 3H); 3,55

15 (s, 3H); 2,28 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 4H); 1,60-1,41 (m, 8H)

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

- El compuesto de la etapa 1 (10,6 mg, 29,4 μmol) se disolvió en metanol (100 ml), se
- 20 añadió carbonato potásico (812 mg, 5,88 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió un exceso de ácido clorhídrico 2 N, el metanol se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre AE y agua. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (6,81 g).

25 ^1H RMN: δ = 9,15 (s, 1H); 8,17 (1H, s); 7,31 (dd, 1H); 7,28(d, 1H); 6,95 (d, 1H), 3,81 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 2,10-2,00 (m, 4H); 1,57-1,40 (m, 8H)

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 2 (80 mg, 0,249 mmol) y trifenilfosfina (98 mg, 0,374 mmol) se disolvieron en THF. Se añadieron 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol (48 mg, 0,274 mmol) y DIAD (80,3 mg, 0,374 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) para dar 85 mg del compuesto del título.

¹H RMN: δ = 8,21 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,38-7,33 (m, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,02 (d, 1H), 4,23 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,09 (t, 2H); 2,12-2,01 (m, 4H); 1,57-1,40 (m, 8H)

Etapa 4: Ácido 1-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 3 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

¹H RMN: δ = 8,07 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,38-7,33 (m, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,01 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 2,12-2,02 (m, 4H); 1,59-1,42 (m, 8H)

De forma análoga al ejemplo 3, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I-1 indicada en la tabla 1. Los compuestos pueden nombrarse como ácido 1-[3-(R¹⁰¹-oxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico, por ejemplo como ácido 1-{3-[2-(tiofen-3-il)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico en el caso del ejemplo 11.

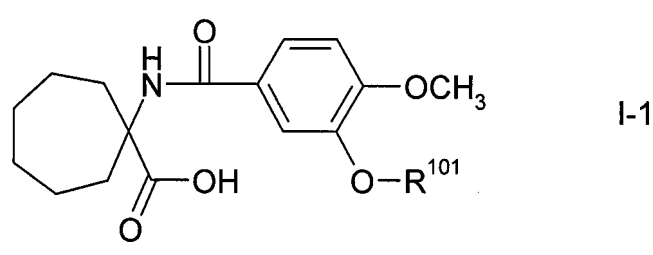


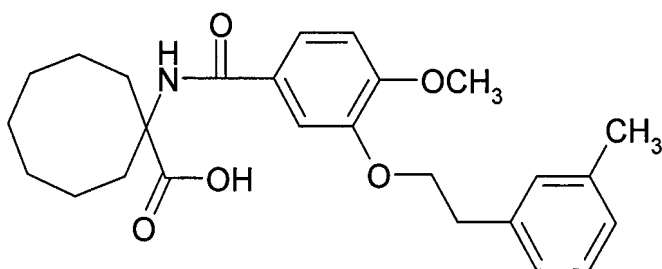
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-1

Ejemplo	R ¹⁰¹	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
4	2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etilo	LC10	430,18	2,57
5	2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)- etilo	LC10	514,11	3,87
6	2-(tiofen-2-il)-etilo	LC8	418,17	2,36
7	2-(3-metoxi-fenil)-etilo	LC8	442,23	2,39
8	2-fenil-etilo	LC8	412,22	2,41
9	2-fenil-propilo	LC8	426,22	2,49
10	2-(3-cloro-fenil)-etilo	LC8	446,17	2,51
11	2-(tiofen-3-il)-etilo	LC8	418,16	2,37
12	(ciclohex-3-enil)-metilo	LC8	402,22	2,49
13	2-(2-fluoro-fenil)-etilo	LC8	430,17	2,41
14	2-fenil-butilo	LC8	440,21	2,59
15	2-(2,4-dicloro-fenil)-etilo	LC8	480,11	2,66
16	2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilo	LC8	464,12	2,50
17	2-(2,5-dicloro-fenil)-etilo	LC8	480,1	2,62
18	2-(2,5-dimetil-fenil)-etilo	LC8	440,2	2,58
19	2-(2-metil-fenil)-etilo	LC8	426,2	2,49

Ejemplo	R ¹⁰¹	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
20	2-(2,5-difluoro-fenil)-etilo	LC8	448,15	2,42
21	2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilo	LC8	464,13	2,51
22	(3-fenil-oxetan-3-il)-metilo	LC2	454,3	1,55

Ejemplo 23

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclooctanocarboxílico



5

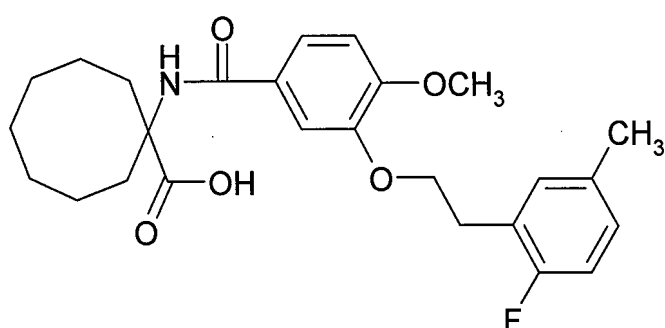
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3 usando hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-ciclooctanocarboxílico en lugar de hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico.

10 LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,56 min; m/z = 440,21 [MH⁺]

Ejemplo 24

Ácido 1-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-ciclooctanocarboxílico

15



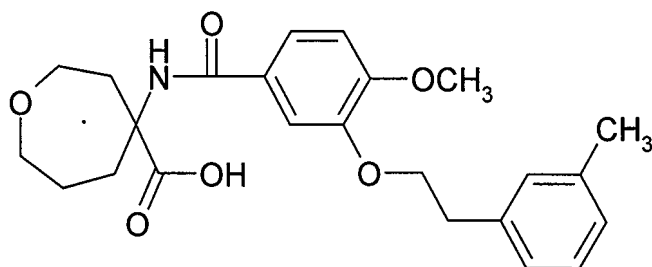
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 23.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,58 min; m/z = 458,2 [MH⁺]

5

Ejemplo 25

Ácido 4-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-oxepano-4-carboxílico



10

Se hizo reaccionar hidrocloreto de éster metílico del ácido 4-amino-oxepano-4-carboxílico (sintetizado a partir de oxepan-4-ona por la ruta de hidantoína de Bucherer-Bergs de forma análoga al procedimiento descrito en J. W. Tsang et al., J. Med. Chem. 27 (1984), 1663-1668; se sintetizó oxepan-4-ona a partir de tetrahidropiran-4-ona por la ruta de diazometano in situ descrita en F. Alonso et al., Tetrahedron 51 (1995), 10259-10280) con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico y el éster metílico obtenido se hidrolizó de forma análoga a las etapas 3 y 4 del ejemplo 1.

15

20

¹H RMN: δ = 12,15 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,21-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,06-6,99 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,65-3,55 (m, 4H); 3,01 (t, 2H); 2,35-2,22 (m, 5H, dentro del mismo 2,29 (s, 3H)); 2,15-2,01 (m, 2H); 1,81-1,71 (m, 1H); 1,65-1,57 (m, 1H)

5 Por acoplamiento de ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico con el éster metílico de aminoácido respectivo por la ruta de cloruro del ácido carboxílico que se ha descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 o la ruta de acoplamiento de TOTU que se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 3, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I-2 indicada en la tabla 2. Los ésteres metílicos de aminoácido o los aminoácidos están disponibles en el mercado o se prepararon a partir de la cetona respectiva de forma análoga al ejemplo 25. En las fórmulas de los grupos R^{102} de la tabla 2, la línea que cruza con el símbolo $\sim$ representa el enlace libre a través del cual el grupo R^{102} está unido al átomo de nitrógeno del grupo amida representado en la fórmula I-2. Es decir, en la fórmula de la molécula completa el punto final terminal de la línea cruzada por dicho símbolo termina en el átomo de nitrógeno del grupo amida.

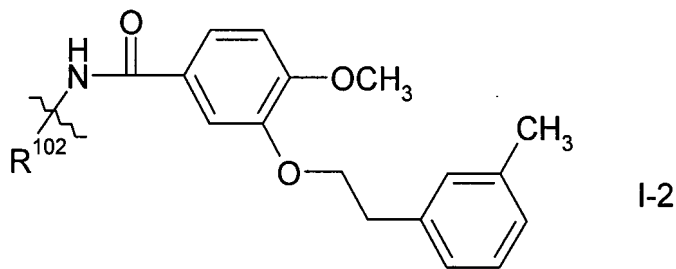
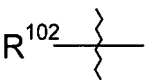
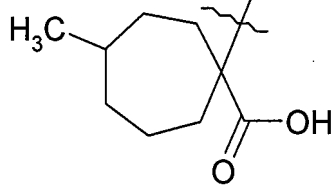
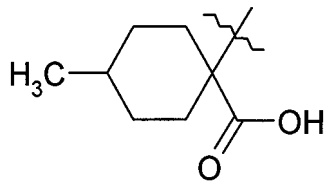
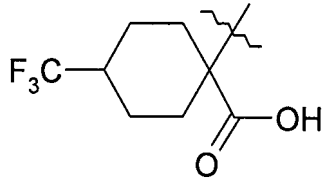
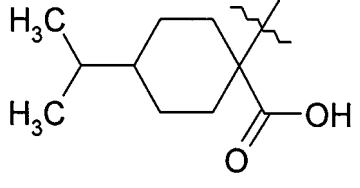
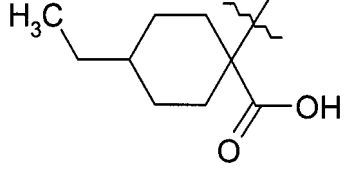
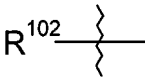
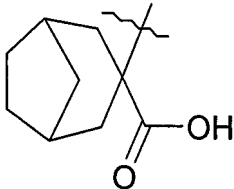
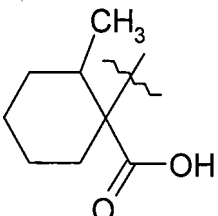
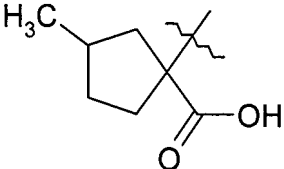
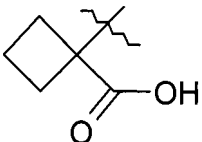
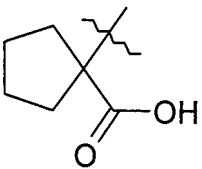
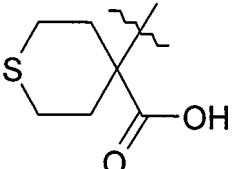
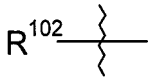
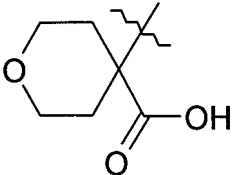
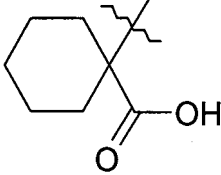
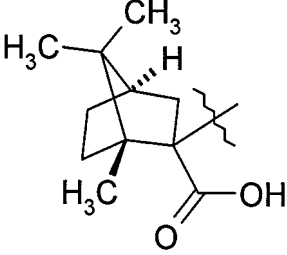
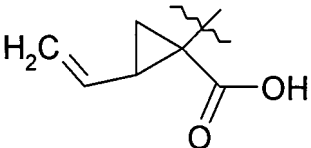
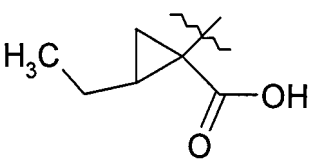


Tabla 2. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-2

Ejemplo	R^{102} 	Producto de partida	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
26		(a)	LC2	440,33	1,77
27		(a)	LC10	426,14	3,72
28		(a)	LC2	480,25	1,28
29		(a)	LC10	454,39	3,99
30		(a)	LC1	440,27	1,89

Ejemplo	R^{102} 	Producto de partida	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
31		(a)	LC2	438,31	1,29
32		(a)	LC2	426,27	1,31
33		(a)	LC2	412,26	1,29
34		(b)	LC12	384,2	1,97
35		(b)	LC12	398,2	2,02
36		(b)	LC11	430,2	4,29

Ejemplo	R^{102} 	Producto de partida	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
37		(b)	LC11	414,2	3,7
38		(b)	LC1	412,21	1,75
39		(b)	LC1	466,17	1,87
40		(b)	LC2	396,27	1,24
41		Ejemplo 42	LC2	398,29	1,25

- (a) El éster de aminoácidos se preparó a partir de la cetona respectiva.
- (b) El éster de aminoácidos o el aminoácido estaban disponibles en el mercado.

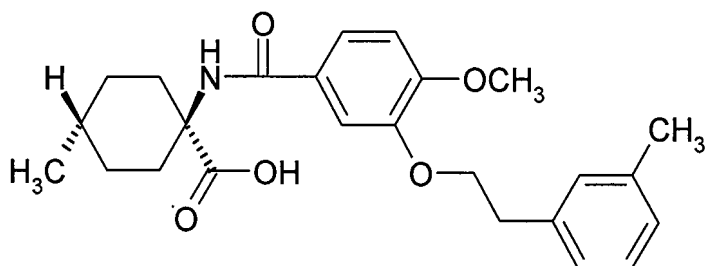
5 Ejemplo 42

1-Amino-2-etilciclopropanocarboxílico éster etílico del ácido (compuesto de partida)

Se disolvió éster etílico del ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-2-vinil-ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,196 mmol) en metanol (3 ml), se añadió sal dipotásica del ácido azodicarboxílico (D. J. Pasto et al., Organic Reactions 40 (1991), 91-155; 229 mg, 1,16 mmol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente ácido acético (141 mg, 2,35 mmol). Esta mezcla se calentó a 30°C y se agitó durante 1 h. La adición de sal dipotásica del ácido azodicarboxílico y ácido acético y la agitación a 30°C se repitieron hasta que se completó la reducción. La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre AE y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con AE, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre cloruro sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y TFA (1:1) y se agitó durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el compuesto del título en bruto obtenido (obtenido en forma de la sal del ácido trifluoroacético) se usó en la etapa de acoplamiento de amida.

Ejemplo 43

Ácido trans-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-
ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: N-(trans-1-Ciano-4-metil-ciclohexil)-4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzamida

Se hizo reaccionar 4-metil-ciclohexanona en una síntesis de aminonitrilo de Strecker de forma análoga al procedimiento descrito en I. L. Munday, J. Chem. Soc. (1961), 4372-4379 para producir trans-1-amino-4-metil-ciclohexanocarbonitrilo que se acopló con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico a través de la ruta de acoplamiento de TOTU que se ha descrito en la etapa 1 del ejemplo 3.

¹H RMN: δ = 8,42 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,21-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,04 (d, 2H); 4,19 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,50-2,43 (m, 2H); 2,28 (s, 3H), 1,80-1,71 (m, 2H); 1,65-1,55 (m, 2H); 1,48-1,38 (m, 1H); 1,27-1,14 (m, 2H); 0,91 (d, 3H)

5

Etapa 2: Éster etílico del ácido trans-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 (810 mg, 1,99 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). La solución se enfrió en un baño de acetona/hielo seco, se añadió cloruro de acetilo (2,3 ml, 30 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Después, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se agitó durante una noche para hidrolizar el imino éster. Después de la evaporación del etanol, el residuo se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/AE) para producir el compuesto del título (0,78 g).

10

15

¹H RMN: δ = 8,20 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,05-6,99 (m, 2H); 4,18 (t, 2H); 4,03 (c, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,31-2,25 (m, 5H, dentro del mismo 2,29 (s, 3H)); 1,65-1,54 (m, 4H); 1,52-1,41 (m, 1H); 1,30-1,18 (m, 2H); 1,10 (t, 3H); 0,88 (d, 3H)

20

Etapa 3: Ácido trans-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

25

¹H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,19 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,32-2,22 (m, 5H, dentro del mismo 2,29 (s, 3H)); 1,65-1,51 (m, 4H); 1,51-1,40 (m, 1H); 1,31-1,20 (m, 2H); 0,86 (d, 3H)

30

De forma análoga al ejemplo 43, empleando la cetona respectiva en lugar de 4-metil-ciclohexanona en la etapa de aminonitrilo de Strecker inicial, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I-3 indicada en la tabla 3. En las fórmulas de los grupos R¹⁰³ de la tabla 3, la línea que cruza con el símbolo  representa el enlace libre a través del cual el grupo R¹⁰³ está unido al átomo de nitrógeno del grupo amida representado en la fórmula I-3. Es decir, en la fórmula de la molécula completa el punto final terminal de la línea cruzada por dicho símbolo termina en el átomo de nitrógeno del grupo amida.

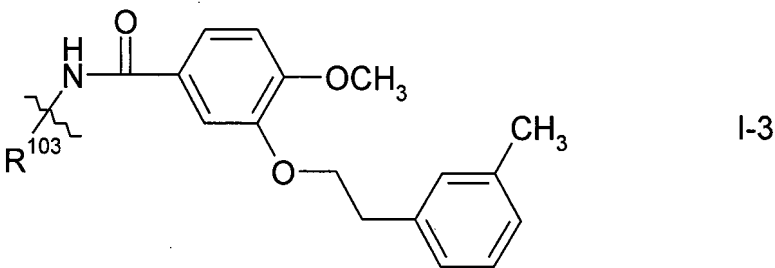
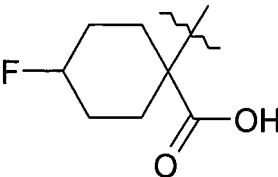
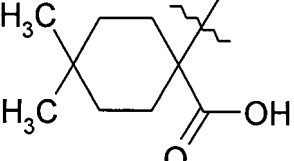
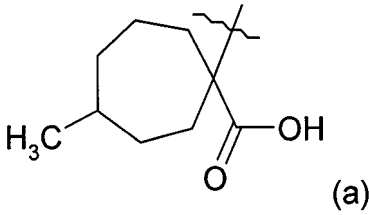
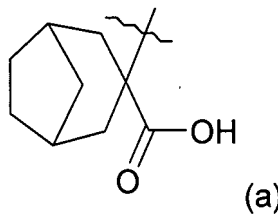
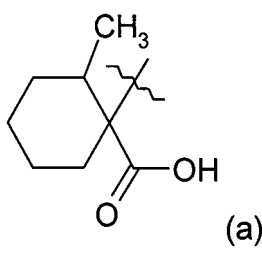
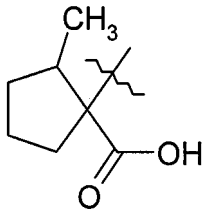
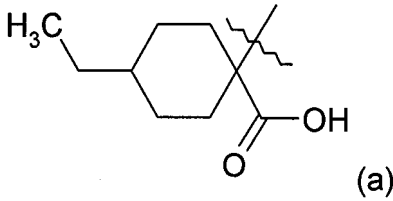


Tabla 3. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-3

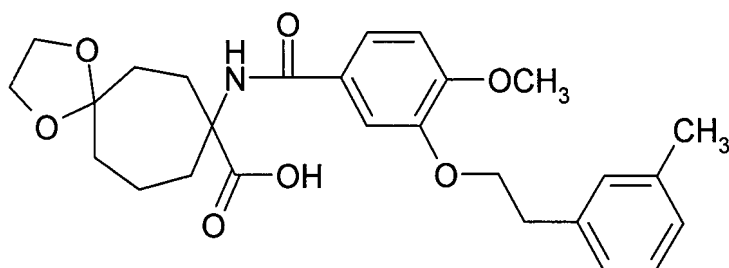
Ejemplo	R ¹⁰³ 	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
44		LC2	430,18	1,58
45		LC1	440,25	1,85

Ejemplo	R^{103} 	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
46		LC1	440,24	1,85
47		LC1	438,25	1,78
48		LC2	426,38	1,30
49		LC2	412,33	1,30
50		LC1	440,25	1,87

(a) Otro diastereómero distinto al del ejemplo 26, ejemplo 30, ejemplo 31 y ejemplo 32, respectivamente.

Ejemplo 51

Ácido 8-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-carboxílico



5

Etapa 1: Ácido 8-benciloxycarbonilamino-1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-carboxílico y ácido 1-benciloxycarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico

Se sintetizó ácido 8-amino-1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-carboxílico a partir de 1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-ona (F. Alonso et al., Tetrahedron 51 (1995), 10259-10280) a través de la ruta de Bucherer-Bergs de forma análoga al procedimiento descrito en J. W. Tsang et al., J. Med. Chem. 27 (1984), 1663-1668. El intermedio se suspendió en dioxano/agua (2,5 ml/5 ml), se añadió carbonato sódico (0,732 g, 6,90 mmol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloroformiato de bencilo (0,392 ml, disuelto en 2,5 ml de dioxano) con agitación. Después de 4 h, la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y AE, la fase acuosa se extrajo con AE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para producir una mezcla de ácido 8-benciloxycarbonilamino-1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-carboxílico y ácido 1-benciloxycarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 8-benciloxycarbonilamino-1,4-dioxa-espiro[4,6]undecano-8-carboxílico y éster metílico del ácido 1-benciloxycarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico

La mezcla obtenida en la etapa 1 (200 mg) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron carbonato de cesio (280 mg, 0,86 mmol), EDIA (149 mg, 1,14 mmol) y yodometano (121 mg, 0,858 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los

volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre AE y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con AE, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir 66 mg de éster metílico del ácido 8-benciloxicarbonilamino-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano-8-carboxílico y 83 mg de éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico.

Éster metílico del ácido 8-benciloxicarbonilamino-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano-8-carboxílico

^1H RMN: δ = 7,75 (s, 1H); 7,45-7,25 (m, 5H); 5,00 (s, 2H); 3,85-3,75 (m, 4H); 3,56 (s, 3H); 2,5-1,4 (m, 10 H)

Éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico

^1H RMN: δ = 7,76 (s, 1H); 7,40-7,28 (m, 5H); 5,02 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 2,6-1,6 (m, 10 H)

Etapas 3: Éster metílico del ácido 8-amino-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano-8-carboxílico

Se disolvieron 66 mg de éster metílico del ácido 8-benciloxicarbonilamino-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano-8-carboxílico en metanol y la mezcla se hidrogenó en un reactor de hidrogenación H-cube™ (ThalesNano, Budapest, Hungría) a una presión de hidrógeno de 100 bar a 40°C sobre un cartucho con paladio al 10% sobre carbón. La mezcla se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título en bruto (32 mg).

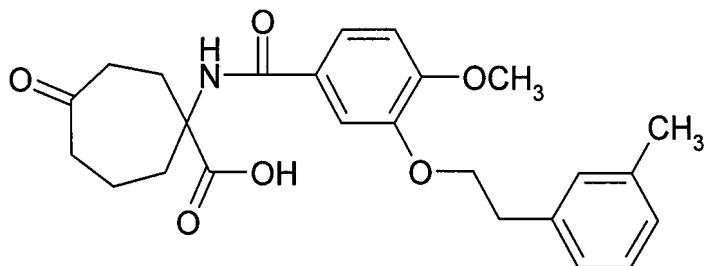
Etapas 4: Ácido 8-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1,4-dioxaspiro[4,6]undecano-8-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa 3 y ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico de forma análoga a las etapas 3 y 4 del ejemplo 1.

¹H RMN: δ = 12,1 (s a, 1H); 8,5-8,1 (s a, 1H); 7,45-7,33 (m, 2H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,98 (d, 1H), 4,20 (t, 2H); 3,84-3,76 (m, 7H); 3,01 (t, 2H), 2,29 (s, 3H); 2,27-1,90 (m, 4H); 1,86-1,50 (m, 6 H)

5 Ejemplo 52

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-oxo-cicloheptanocarboxílico



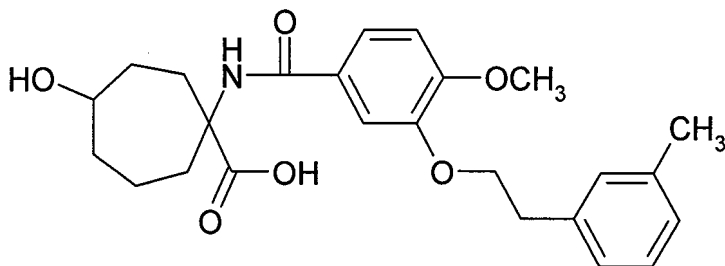
10 Se hidrogenó éster metílico del ácido 1-benciloxycarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico (83 mg) de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 51 y se transformó en el compuesto del título de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 51.

¹H RMN: δ = 12,35 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,21-7,15 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,05-7,00 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,01 (t, 2H), 2,65-2,50

15 (m, 2H); 2,42-2,11 (m, 8H, dentro del mismo 2,30 (s, 3H)); 1,92-1,69 (m, 3H)

Ejemplo 53

Ácido 4-hidroxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



20

Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-oxo-cicloheptanocarboxílico

Se hidrogenó éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonilamino-4-oxo-cicloheptanocarboxílico de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 51 y se transformó en el compuesto del título por reacción con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 1.

5 LC/MS (Método LC1): T.r. = 4,62 min; m/z = 454,32 [MH⁺]

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-hidroxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

10 El compuesto de la etapa 1 (67 mg, 0,148 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (5,7 mg, 0,148 mmol). Después, se añadió gota a gota metanol (0,3 ml). El baño de hielo se retiró y después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad
15 para producir el compuesto del título (65 mg).

LC/MS (Método LC6): T.r. = 4,27 min; m/z = 456,36 [MH⁺]

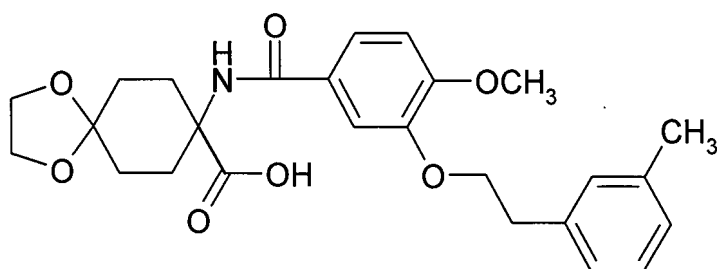
Etapa 3: Ácido 4-hidroxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

20 El compuesto de la etapa 2 (63 mg, 0,138 mmol) se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título (49 mg) en forma de una mezcla de diastereómeros.

¹H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,12/8,06 (2s, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,08-6,99 (m, 2H); 4,46/4,40 (2d, 1H); 4,22-4,15 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,67-
25 3,58 (m, 1H); 3,01 (t, 2H); 2,28 (s, 3H), 2,30-1,25 (m, 10H)

Ejemplo 54

Ácido 8-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

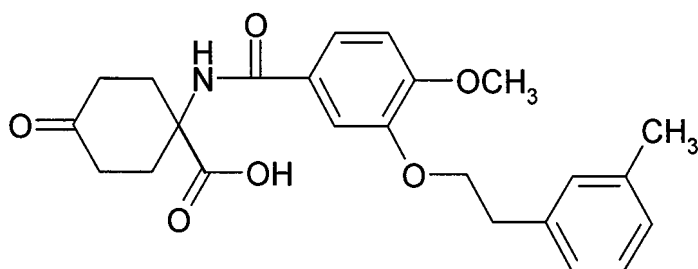


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 51 partiendo de ácido 8-amino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxílico disponible en el mercado.

5 LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,63 min; m/z = 470,2 [MH⁺]

Ejemplo 55

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-oxo-ciclohexanocarboxílico



10

Etapla 1: Éster metílico del ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

Se disolvió éster metílico del ácido 8-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (4,7 g, 9,7 mmol; intermedio en la síntesis de ejemplo 54) en dioxano (70 ml), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material se repartió entre AE y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,66 min; m/z = 440,21 [MH⁺]

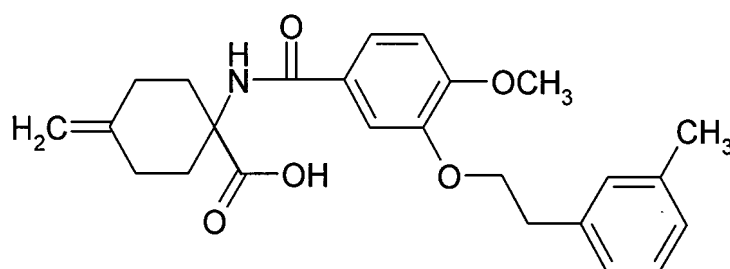
Etapa 2: Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

5 LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,15 min; m/z = 425,74 [MH⁺]

Ejemplo 56

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metileno-ciclohexanocarboxílico



10

Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metileno-ciclohexanocarboxílico

Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (4,88 g, 13,7 mmol) en THF. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida potásica (13,6 mmol, solución en tolueno) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de acetona/hielo seco y se añadió el compuesto de la etapa 1 del ejemplo 55 (3,00 g, 6,83 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron metanol y una solución acuosa de dihidrogenofosfato sódico. La mezcla se extrajo con éter dietílico, los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) para producir el compuesto del título (1,40 g).

20

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,91 min; m/z = 438,22 [MH⁺]

25

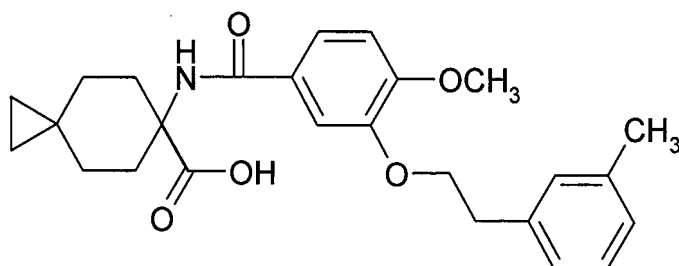
Etapa 2: Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metileno-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC10): T.r. = 3,70 min; m/z = 424,25 [MH⁺]

5 Ejemplo 57

Ácido 6-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-espiro[2,5]octano-6-carboxílico

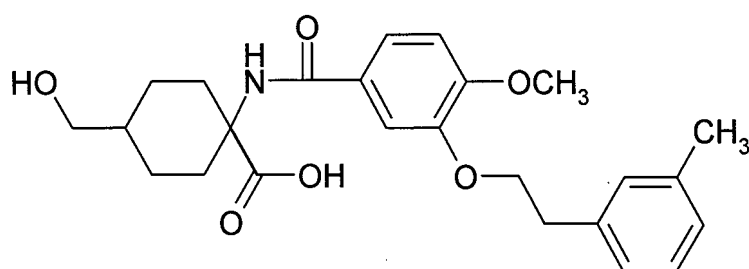


- 10 El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 56 (400 mg, 0,91 mmol) se disolvió en tolueno (8 ml) y se añadió dietilcinc (2,7 ml, 2,7 mmol, solución en hexano). La mezcla se calentó a 60°C y se añadió diyodometano (1,10 g, 4,11 mmol) con agitación. Esta mezcla se hizo reaccionar a 60°C durante una noche, la adición de dietil cinc y diyodometano se repitió y la agitación se continuó durante otra noche.
- 15 La mezcla se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con AE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El éter metílico obtenido se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título (15 mg).

20 LC/MS (Método LC10): T.r. = 3,70 min; m/z = 438,29 [MH⁺]

Ejemplo 58

Ácido 4-hidroximetil-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-hidroximetil-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico

- 5 El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 56 (500 mg, 1,14 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a -25°C. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (2,29 ml de a 1 M solución en THF, 2,29 mmol) y la mezcla se mantuvo durante una noche a 0°C. Se añadieron secuencialmente peróxido de hidrógeno (2,5 ml, al 30% en agua) e hidróxido sódico (2,5 ml, al 20% en agua) y la agitación se continuó a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y AE, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,62 min; m/z = 456,18 [MH⁺]

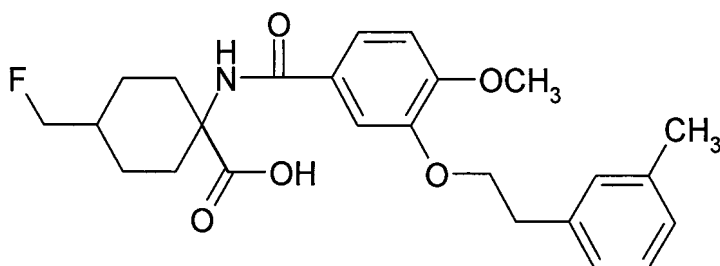
- 15 Etapa 2: Ácido 4-hidroximetil-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico

- 20 El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título en forma de una mezcla del isómero cis y el isómero trans.

¹H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,09/7,96 (2s, 1H); 7,52-7,46 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,22-7,16 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,08-6,98 (m, 2H); 4,42-4,36 (m, 1H); 4,24-4,18 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,22/3,20 (2t, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,32-2,22 (m, 5H, dentro del mismo 2,28 (s, 3H)); 1,68-1,50 (m, 4H); 1,48-1,33 (m, 1H); 1,32-1,22 (m, 1H); 1,22-1,11 (m, 1H)

- 25 Ejemplo 59

Ácido 4-fluorometil-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico



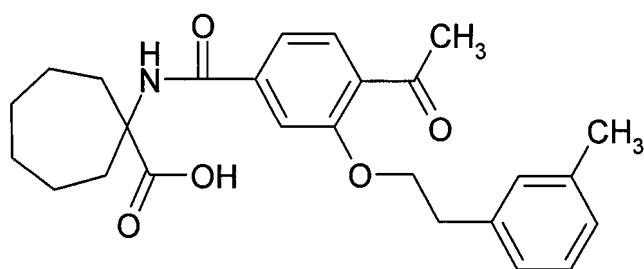
5

El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 58 (100 mg, 0,220 mmol) se disolvió en DCM (2 ml), se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (35 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se repartió entre AE y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) y se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

^1H RMN: δ = 12,15 (s, 1H); 8,15/8,02 (2s, 1H); 7,53-7,48 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,23-7,16 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,09-7,00 (m, 2H); 4,35-4,26 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,39-2,30 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,80-1,53 (m, 5H); 1,48-1,22 (m, 2H)

Ejemplo 60

Ácido 1-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



20

Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-(4-acetil-3-hidroxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

- Se disolvieron hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico (968 mg, 4,66 mmol), HOBt (105 mg, 0,78 mmol) y ácido 4-acetil-3-hidroxi-benzoico (700 mg, 3,89 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron EDIA (3,01 g, 23,3 mmol) y EDC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la mezcla se repartió entre AE y una solución saturada de cloruro sódico, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título.
- LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,19 min; m/z = 334,17 [MH⁺]

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

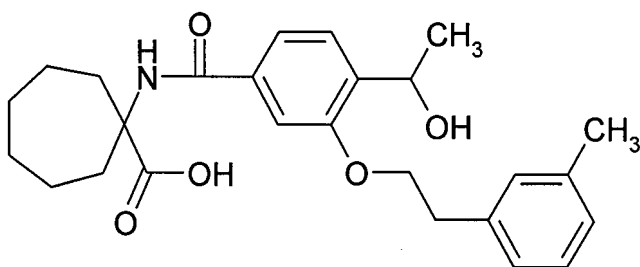
- El compuesto de la etapa 1 y 2-m-toliletanol se hicieron reaccionar de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.
- LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,98 min; m/z = 452,21 [MH⁺]

Etapa 3: Ácido 1-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

- El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.
- LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,53 min; m/z = 438,18 [MH⁺]

Ejemplo 61

- Ácido 1-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

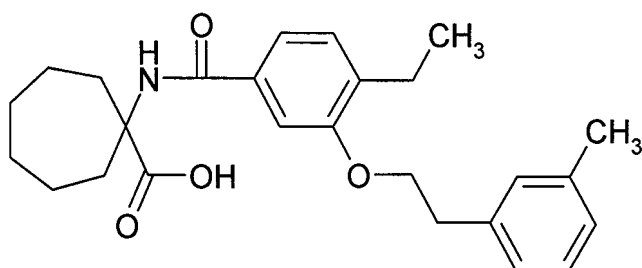


El compuesto del ejemplo 60 (300 mg, 0,686 mmol) se disolvió en metanol (6 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (79 mg, 2,06 mmol), la mezcla se mantuvo a 0°C durante 72 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó con éter dietílico y el material solidificado se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (50 mg). De las aguas madre se aisló un lote adicional de los compuestos del título por RP HPLC (gradiente de agua/ACN).

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,32 min; m/z = 440,23 [MH⁺]

Ejemplo 62

Ácido 1-[4-etil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

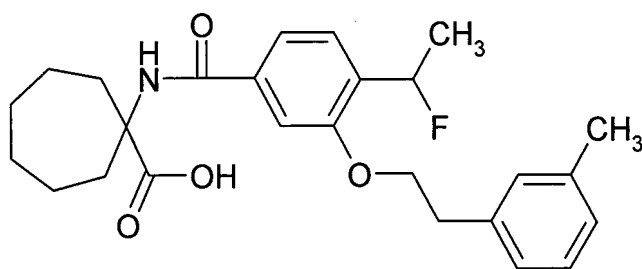


El compuesto del ejemplo 61 (100 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y se hidrogenó en un reactor de hidrogenación H-cube™ a una presión de hidrógeno de 10 bar a 35°C sobre un cartucho con paladio al 10% sobre carbón. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título (60 mg).

¹H RMN: δ = 12,00 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H); 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 4,23 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,53 (c, 2H); 2,28 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 4H); 1,57-1,43 (m, 8H); 1,03 (t, 3H)

Ejemplo 63

Ácido 1-[4-(1-fluoro-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



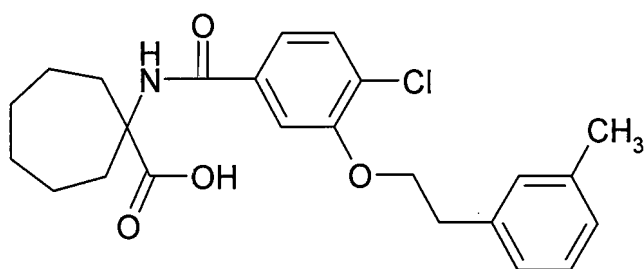
- 5 El compuesto de la etapa 2 del ejemplo 60 (110 mg, 0,244 mmol) se disolvió en metanol (1,1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (9,2 mg, 0,244 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h. Esta mezcla se repartió entre AE y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo (100 mg) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (36 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se repartió entre AE y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El éster obtenido se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

^1H RMN: δ = 12,05 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 5,81 (dc, 1H); 4,28 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,12-2,02 (m, 4H); 1,56-1,42 (m, 8H); 1,40 (dd, 3H)

20

Ejemplo 64

Ácido 1-[4-cloro-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



Etapa 1: Ácido 3-acetoxi-4-clorobenzoico

Se suspendió ácido 4-cloro-3-hidroxibenzoico (1,00 g, 5,80 mmol) en anhídrido acético (11 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua (11 ml) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se formaron cristales durante una noche que se recogieron por filtración por succión y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (630 mg).

^1H RMN: δ = 13,5 (s a, 1H); 7,88-7,81 (m, 2H); 7,71 (d, 1H); 2,34 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-(3-acetoxi-4-cloro-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 (200 mg, 0,932 mmol) se disolvió en DCM (16 ml), se añadieron DMF (12 mg) y cloruro de oxalilo (362 mg, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La solución se añadió a una mezcla agitada de hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico (194 mg, 0,932 mmol) en AE/solución saturada de hidrogenocarbonato sódico con refrigeración en un baño de hielo. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) para producir el compuesto del título (430 mg).

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,48 min; m/z = 368,12 [MH^+]

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-(4-cloro-3-hidroxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 2 (400 mg, 1,088 mmol) se disolvió en metanol (3,5 ml), se añadió carbonato potásico (3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (300 mg).

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,05 min; m/z = 326,22 [MH⁺]

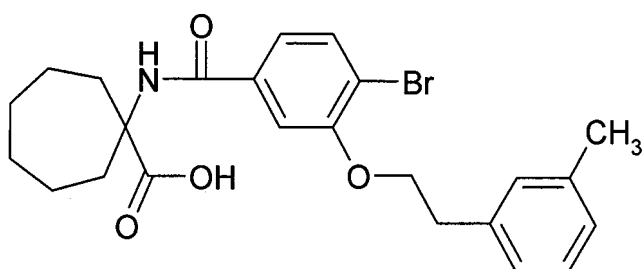
Etapa 4: Ácido 1-[4-cloro-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 3 se eterificó con 2-m-toliletanol de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1, y el intermedio se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,78 min; m/z = 430,16 [MH⁺]

Ejemplo 65

Ácido 1-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

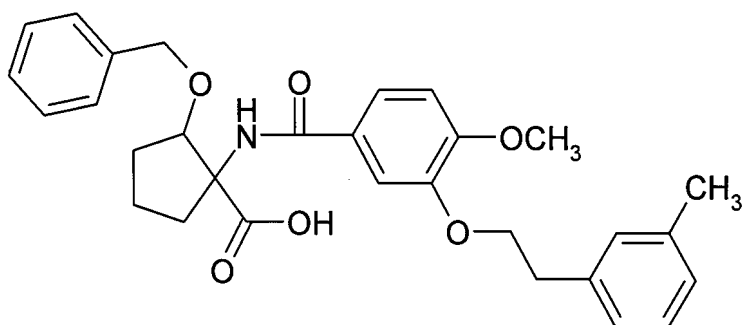


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 64 partiendo con ácido 4-bromo-3-hidroxibenzoico en la etapa 1.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,83 min; m/z = 474,11 [MH⁺]

Ejemplo 66

Ácido 2-benciloxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, diastereómero 1 y diastereómero 2



Etapa 1: 1-Amino-2-benciloxi-ciclopentanocarbonitrilo, diastereómero 1 y diastereómero 2

- 5 Se hizo reaccionar 2-benciloxiciclopentanona (A. B. Smith et al., J. Am. Chem. Soc. 108 (1986), 3040-3048; 310 mg, 1,63 mmol) en una síntesis de aminonitrilo de Strecker de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 43 para dar los dos diastereómeros racémicos del compuesto del título que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE).

10

diastereómero 1

^1H RMN: δ = 7,40-7,32 (m, 4H); 7,31-7,25 (m, 1H); 4,60 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 3,75-3,72 (m, 1H); 2,07-1,92 (m, 2H); 1,83-1,77 (m, 1H); 1,77-1,67 (m, 3H)

- 15 diastereómero 2

^1H RMN: δ = 7,40-7,32 (m, 4H); 7,31-7,25 (m, 1H); 4,68 (d, 1H); 4,61 (d, 1H); 4,02 (dd, 1H); 1,98-1,62 (m, 5H); 1,62-1,51 (m, 1H)

- 20 Etapa 2a: Ácido 2-benciloxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, diastereómero 1

- El compuesto de la etapa 1, diastereómero 1, se acopló con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico mediante el cloruro del ácido carboxílico de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 1. El nitrilo obtenido se hizo reaccionar con etanol de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 43, y el éster etílico obtenido se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

25

LC/MS (Método LC6): T.r. = 4,81 min; m/z = 502,16 $[\text{M}-\text{H}^+]$

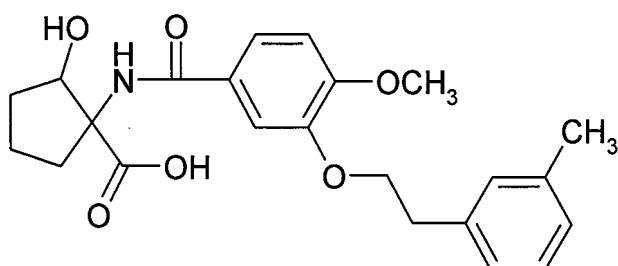
Etapa 2b: Ácido 2-benciloxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, diastereómero 2

El compuesto de la etapa 1, diastereómero 2, se hizo reaccionar de forma análoga a la etapa 2a para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,91 min; m/z = 504,18 [MH⁺]

Ejemplo 67

Ácido 2-hidroxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, diastereómero 1 y diastereómero 2



El diastereómero 1 y el diastereómero 2 del compuesto del ejemplo 66 se disolvieron por separado en etanol y se hidrogenaron con paladio al 10% sobre carbón a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 1 bar hasta que se completó la reacción. Después de la filtración, las soluciones se evaporaron a sequedad y los residuos se purificaron por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir los dos diastereómeros del compuesto del título de forma separada.

20

diastereómero 1

¹H RMN: δ = 8,52 (s a, 1H); 7,36-7,30 (m, 1H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,06-7,00 (m, 2H); 4,60 (s a, 1H); 4,18 (t, 2H); 4,14-4,09 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,20-2,11 (m, 1H); 2,09-1,93 (m, 2H); 1,77-1,65 (m, 2H); 1,62-1,52 (m, 1H)

25

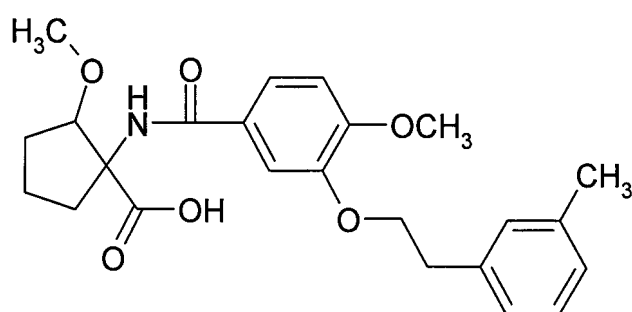
diastereómero 2

^1H RMN: δ = 12,0 (s a, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H); 7,11 (d, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H); 5,11 (s a, 1H); 4,29 (t, 1H); 4,19 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,03-1,95 (m, 1H); 1,94-1,85 (m, 1H); 1,80-1,68 (m, 1H); 1,58-1,50 (m, 2H)

5

Ejemplo 68

Ácido 2-metoxi-1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico



10

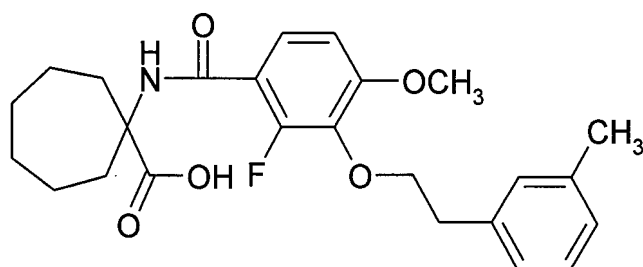
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 60 partiendo con 2-metoxi-ciclopentanona (B. Foehlich et al., Chem. Ber. 120 (1987), 1951-1960) y se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros que no se separó.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,21 min; m/z = 428,25 $[\text{MH}^+]$

15

Ejemplo 69

Ácido 1-[2-fluoro-4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



20

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico y éster metílico del ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico

Se suspendieron éster metílico del ácido 3-acetoxi-4-metoxibenzoico (documento WO 2005/009389; 3,58 g, 16,0 mmol) y 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (Selectfluor®; 14,1 g, 39,9 mmol) en ACN (50 ml) y se calentaron en un horno de microondas durante 7 min a 170 °C.

- 5 Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua y la mezcla se extrajo repetidamente con éter dietílico. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). La mezcla de especies fluoradas obtenida, que se desaciló parcialmente, se disolvió en metanol (20 ml), se añadió carbonato potásico (80 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a 60°C. El metanol se evaporó, el residuo se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir dos regioisómeros.

15

Éster metílico del ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico

^1H RMN: δ = 10,2 (s, 1H); 7,30 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,81 (s, 3H).

Éster metílico del ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico

- 20 ^1H RMN: δ = 10,55 (s, 1H); 7,61 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H); (d, 1H); 3,94 (d, 3H); 3,84 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Etapas 2: Ácido 1-[2-fluoro-4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

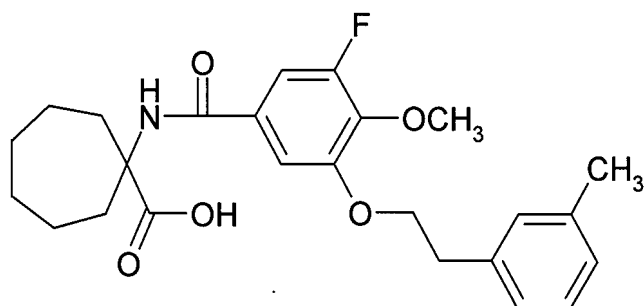
- 25 Se acopló éster metílico del ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico con 2-m-toliletanol, el intermedio se hidrolizó, se acopló hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico y el éster obtenido se hidrolizó de forma análoga a las etapas 1 a 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 2,74 min; m/z = 444,24 [MH^+]

30

Ejemplo 70

Ácido 1-[3-fluoro-4-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

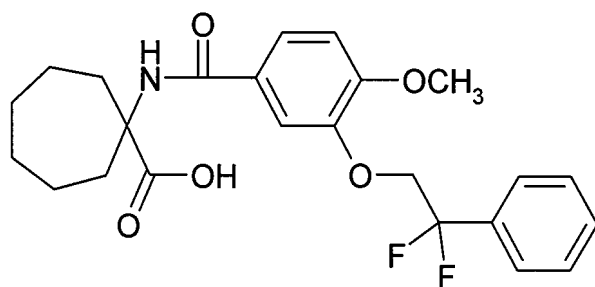


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 69 a partir de éster metílico del ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico (preparado en la etapa 1 del ejemplo 69).

LC/MS (Método LC4): T.r. = 2,64 min; m/z = 444,22 [MH⁺]

Ejemplo 71

Ácido 1-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



Etapa 1: 2,2-Difluoro-2-fenil-etil éster del ácido trifluorometanosulfónico

Se disolvió 2,2-difluoro-2-fenil-etanol (200 mg, 1,27 mmol) en DCM (2 ml) y se trató a 0°C con EDIA (0,27 ml, 1,52 mmol) y anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (0,43 g, 1,52 mmol). Después de que se completara la reacción (controlada por TLC (gel de sílice, 98:2 de DCM/metanol)), la mezcla se repartió entre agua y AE. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. Este intermedio se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

A una mezcla de éster metílico del ácido 1-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico (80 mg, 0,249 mmol) y carbonato potásico (83 mg, 0,60 mmol) en 0,5 ml de acetona y 0,5 ml de DMF se le añadió lentamente una solución del compuesto de la etapa 1 (0,22 g, 0,374 mmol) en forma de una solución en acetona. La mezcla se agitó durante 3 d a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) para dar el compuesto del título (87 mg).

10 LC/MS (Método LC10): T.r. = 3,90 min; m/z = 462,12 [MH⁺]

Etapa 3: Ácido 1-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

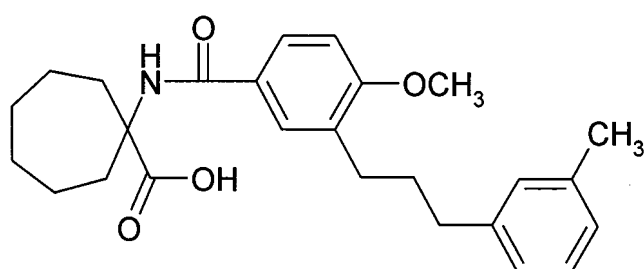
15 El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 2,41 min; m/z = 448,19 [MH⁺]

Ejemplo 72

Ácido 1-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

20



Etapa 1: Éster metílico del ácido 1-[3-(1,3-dihidroxi-3-m-tolil-propil)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

25 Se disolvió éster metílico del ácido 3-acetil-4-metoxi-benzoico (150 mg, 0,720 mmol) en THF (3 ml), se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente con agitación una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (obtenida por adición de n-

butil-litio en n-hexano (0,317 ml, solución 2,5 M) a diisopropilamina (80,1 mg, 0,792 mmol) en THF (3 ml) a 0°C y se siguió agitando durante 10 min). Después de 10 min, se añadió 3-metilbenzaldehído (86,5 mg, 0,720 mmol) a -78°C. Después de 30 min a -78°C, se añadieron ácido clorhídrico 2 N y AE, se eliminó el baño de enfriamiento, la mezcla se llevó a temperatura ambiente. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre cloruro sódico, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (5 ml), se añadió borohidruro de sodio (28,7 mg, 0,761 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/AE) para dar 140 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 1,32 min; m/z = 353,1 [MNa⁺], 683,2 [2MNa⁺]

15 Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (140 mg, 0,424 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadieron ácido clorhídrico 12 N (0,2 ml) y paladio sobre carbono (al 10%) y la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 6 bar a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/AE) para dar 80 mg del compuesto del título.

¹H RMN: δ = 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H); 7,16 (dd, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,03-6,96 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,65-2,53 (m, 4H); 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H).

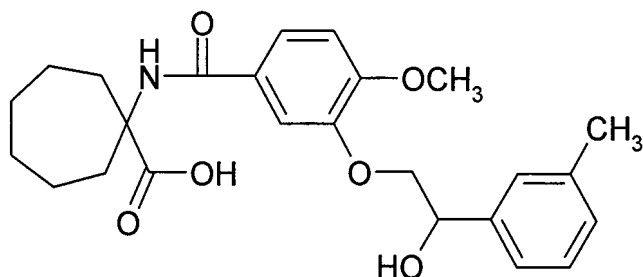
25 Etapa 3: Ácido 1-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

A partir del compuesto de la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster de forma análoga al ejemplo 1 etapa 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 1, e hidrólisis del grupo éster de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1.

^1H RMN: δ = 11,95 (s a, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,14 (t, 1H); 7,03-6,95 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 2,63-2,55 (m, 4H); 2,27 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 4H); 1,83 (tt, 2H); 1,56-1,45 (m, 8H)

5 Ejemplo 73

Ácido 1-[3-(2-hidroxi-2-m-tolil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



10 Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-(2-oxo-2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (2,50 g, 13,7 mmol) en metanol (20 ml), se añadieron carbonato potásico (3,72 g, 27,4 mmol) y 2-bromo-1-m-tolil-etanona (2,92 g, 13,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron, el material en bruto se repartió entre AE y agua, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC2): T.r. = 1,57 min; m/z = 315,17 [MH⁺]

20

Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-[4-metoxi-3-(2-oxo-2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1, y el ácido carboxílico intermedio se acopló con hidrocloreuro de éster etílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 3 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC2): T.r. = 1,74 min; m/z = 468,23 [MH⁺]

Etapa 3: Ácido 1-[3-(2-hidroxi-2-m-tolil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

5 El compuesto de la etapa 2 se redujo con borohidruro sódico de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 53 y el intermedio de éster se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) y se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

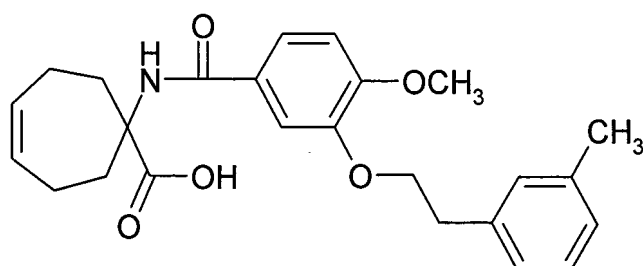
LC/MS (Método LC2): T.r. = 1,51 min; m/z = 442,29 [MH⁺]

3H), 2,20 (dd, 2H); 1,62-1,42 (m, 8H)

10

Ejemplo 74

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohept-4-enocarboxílico



15

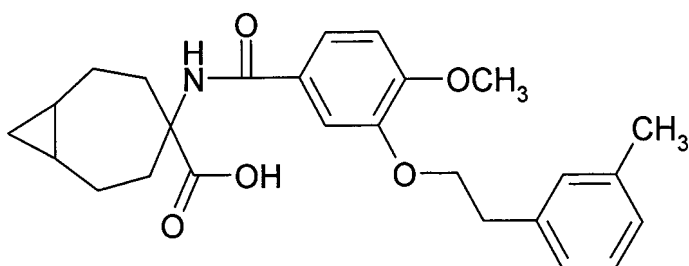
Se acopló éster metílico del ácido 1-amino-ciclohept-4-enocarboxílico (K. Hammer et al., Tetrahedron 53 (1997), 2309-2322) a ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 3. El intermedio de éster se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

20

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,76 min; m/z = 424,29 [MH⁺]

Ejemplo 75

Ácido 4-[4-metil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-biciclo[5.1.0]octano-4-carboxílico

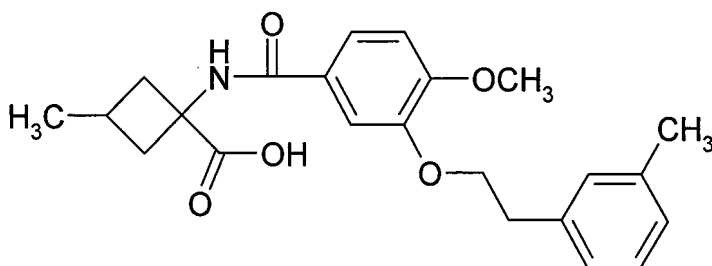


Se disolvió éster metílico del ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohept-4-enocarboxílico (0,418 g, 0,955 mmol) en tolueno (4,5 ml), se añadió dietilcinc (2,86 mmol, solución 1,5 M en tolueno) y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota diyodometano (1,16 g, 4,30 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. La adición de dietil cinc y diyodometano se repitió hasta que se completó la reacción. La mezcla se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El éster obtenido se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN).

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,32 min; m/z = 438,35 [MH⁺]

Ejemplo 76

Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-3-metil-ciclobutanocarboxílico



Etapa 1: Hidrocloruro de éster etílico del ácido 1-amino-3-metil-ciclobutanocarboxílico

Se suspendió éster etílico del ácido 3-metil-ciclobutan-1,1-dicarboxílico (V. Prelog et al., Helv. Chim. Acta 65 (1982), 2622-2644; 200 mg, 1,074 mmol) en acetona (20 ml)

y se agitó en un baño de hielo. Se añadieron trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) y cloroformiato de isobutilo (191 mg, 1,40 mmol), la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después se añadió azida sódica (129 mg, 1,99 mmol) en forma de una solución en agua (10 ml) y la agitación se continuó durante 15 min. Después, se añadió éter dietílico (50 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se añadió a tolueno a reflujo en un matraz con puente de destilación. La solución de tolueno se calentó a reflujo durante 4 h, los volátiles se evaporaron al vacío, el residuo se disolvió en dioxano, se añadió ácido clorhídrico 2 N en exceso y la mezcla se agitó hasta que el isocianato se disolvió completamente (aproximadamente 20 min). Los volátiles se evaporaron y el hidrocloreuro de éster aminoacídico obtenido se usó sin purificación adicional.

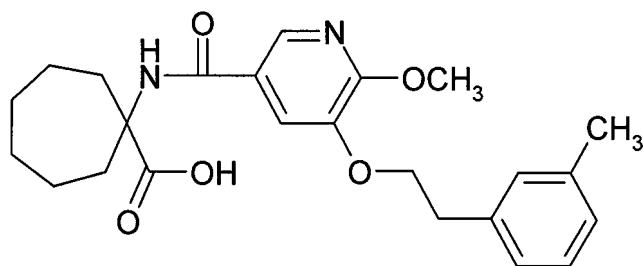
Etapa 2: Ácido 1-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-3-metil-ciclobutanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 (65 mg, 0,413 mmol) se acopló con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 3. El intermedio de éster se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título en forma de una mezcla del isómero cis y el isómero trans.

¹H RMN: δ = 12,2 (s, 1H); 8,75/8,70 (2 s, 1H); 7,55-7,45 (m, 2H); 7,23-7,11 (m, 3H); 7,08-6,98 (m, 2H); 4,23-4,14 (m, 2H); 3,81 (2s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,73-2,68 (m, 1H); 2,55-2,25 (m, 5H, ahí 2,29 (s, 3H)); 2,20-2,12 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 1H); 1,05 (d, 3H)

Ejemplo 77

Ácido 1-[[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico

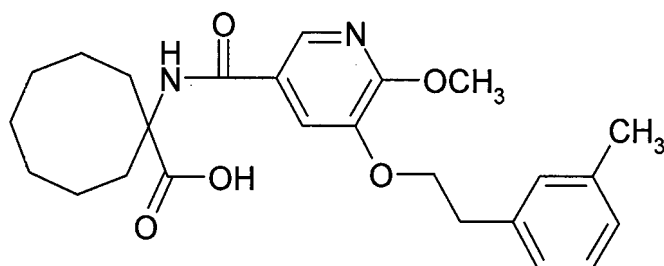


Se preparó éster metílico del ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/021544 y se transformó en éster metílico del ácido 5-hidroxi-6-metoxi-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 95/04045. El intermedio se transformó en el compuesto del título por eterificación con 2-m-tolil-etanol de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1, hidrólisis del grupo éster de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo 1 e hidrólisis de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1.

^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,63 (d, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,23 (t, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,13-2,00 (m, 4H); 1,55-1,45 (m, 8H)

15 Ejemplo 78

Ácido 1-[[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino]-ciclooctanocarboxílico

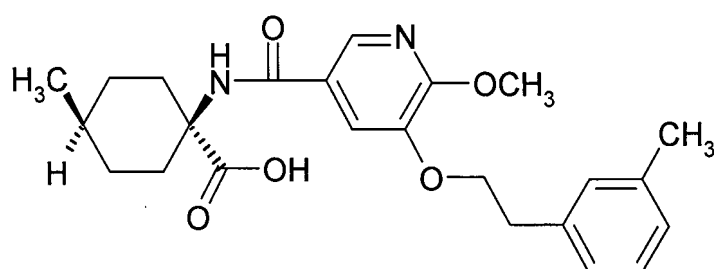


20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 77 usando hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-ciclooctanocarboxílico en lugar de hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,66 min; m/z = 441,19 [MH^+]

25 Ejemplo 79

Ácido cis-1-[[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



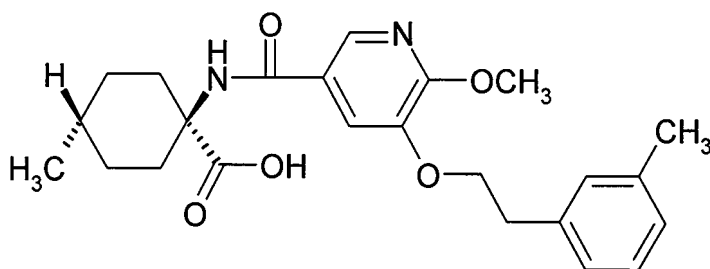
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 77 usando

5 hidrocloreto de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-metil-ciclohexanocarboxílico (preparado de forma análoga al ejemplo 25) en lugar de hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico.

^1H RMN: δ = 12,2 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,22-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,02 (t, 2H); 2,30-2,22 (m, 5H, dentro del mismo 2,28 (s, 3H)); 1,70-1,61 (m, 2H); 1,54-1,48 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,25-1,12 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

Ejemplo 80

Ácido trans-1-[(6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino}-4-metil-
15 ciclohexanocarboxílico



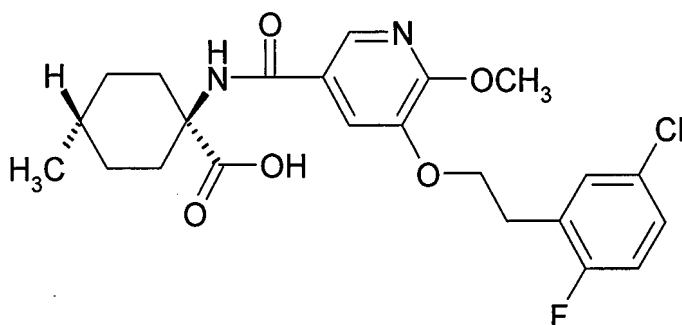
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 77 usando trans-1-
20 amino-1-ciclohexanocarbonitrilo (etapa 1 del ejemplo 43) en lugar de hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico e hidrólisis del carbonitrilo de forma análoga al ejemplo 43, etapas 2 y 3.

^1H RMN: δ = 12,1 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,62 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,05 (d, 1H), 4,22 (t, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,04 (t, 2H); 2,31-2,24 (m, 5H, dentro del mismo 2,28 (s, 3H)); 1,62-1,53 (m, 4H); 1,51-1,40 (m, 1H); 1,32-1,22 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

5

Ejemplo 81

Ácido trans-1-({5-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-4-metil-ciclohexanocarboxílico



10

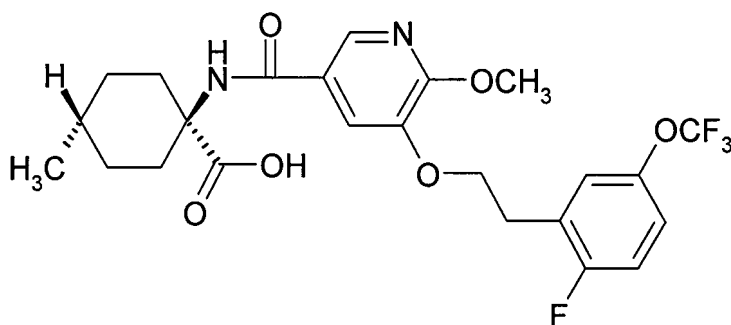
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,81 min; m/z = 464,16 $[\text{MH}^+]$

15

Ejemplo 82

Ácido trans-1-({5-[2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-4-metil-ciclohexanocarboxílico



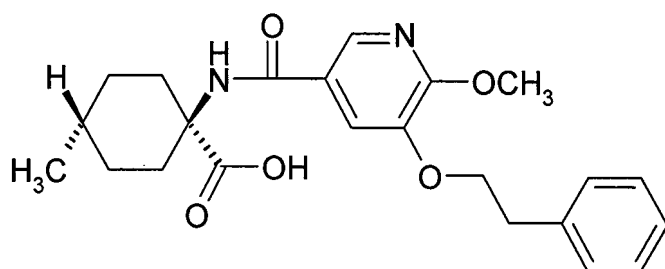
20

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,31 min; m/z = 513,76 [MH⁺]

5 Ejemplo 83

Ácido trans-1-{{[6-metoxi-5-(2-fenil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino}-4-metil-ciclohexanocarboxílico



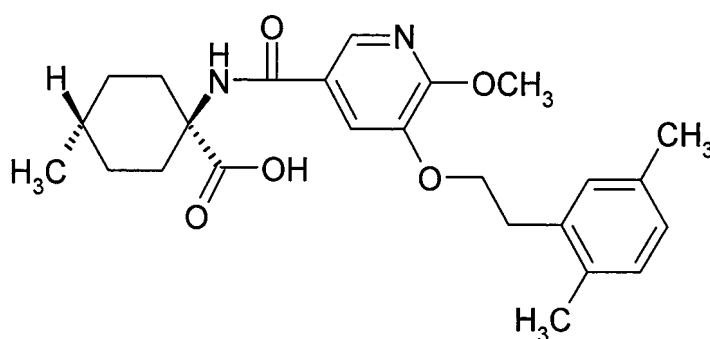
10

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 2-fenil-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,27 min; m/z = 413,24 [MH⁺]

15 Ejemplo 84

Ácido trans-1-({5-[2-(2,5-dimetil-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-4-metil-ciclohexanocarboxílico



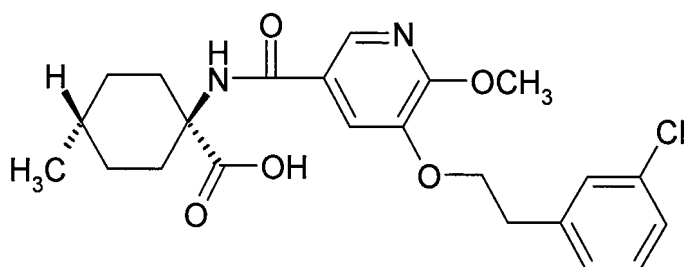
20

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 2-(2,5-dimetil-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,34 min; m/z = 441,26 [MH⁺]

Ejemplo 85

Ácido trans-1-({5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-4-metil-
5 ciclohexanocarboxílico

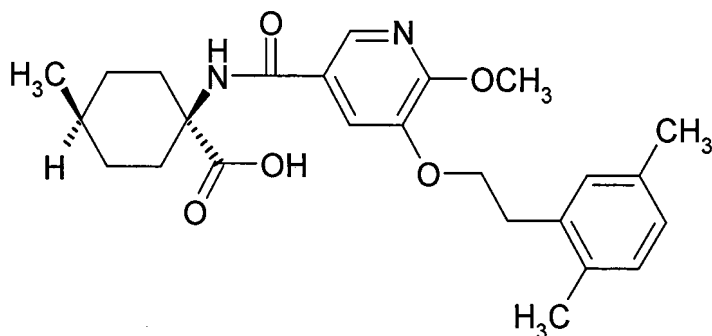


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 2-(3-
10 cloro-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,31 min; m/z = 447,18 [MH⁺]

Ejemplo 86

Ácido cis-1-({5-[2-(2,5-dimetil-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-4-metil-
15 ciclohexanocarboxílico

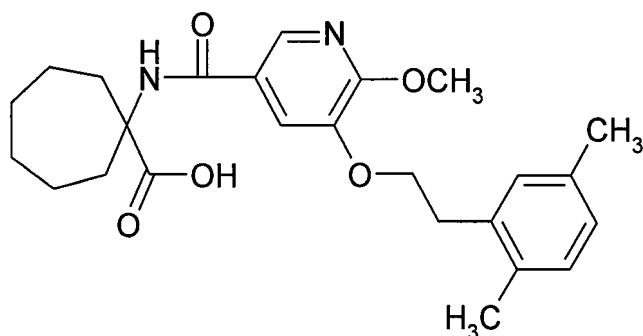


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 79 usando 2-(2,5-
20 dimetil-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,34 min; m/z = 441,3 [MH⁺]

Ejemplo 87

Ácido 1-({5-[2-(2,5-dimetil-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridin-3-carbonil}-amino)-cicloheptanocarboxílico



5

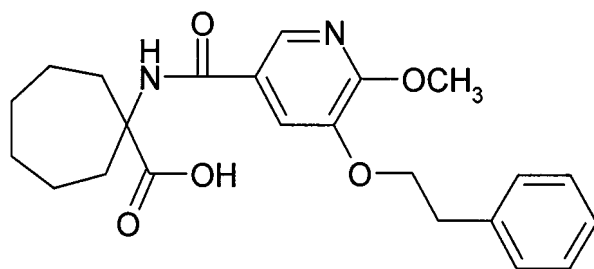
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 77 usando 2-(2,5-dimetil-fenil)-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,33 min; m/z = 439,29 [M-H⁺]

10

Ejemplo 88

Ácido 1-[[5-(2-fenil-etoxi)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico



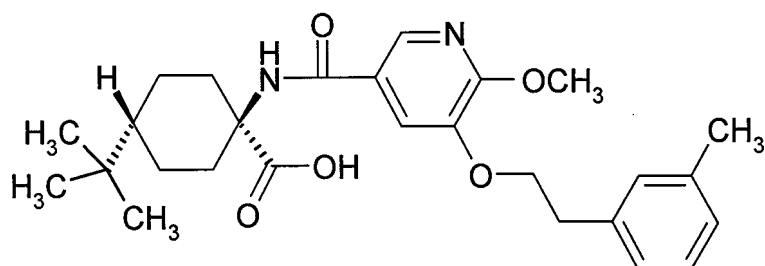
15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 77 usando 2-fenil-etanol en la etapa de eterificación.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,26 min; m/z = 413,3 [MH⁺]

20 Ejemplo 89

Ácido trans-4-terc-butil-1-[[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridin-3-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

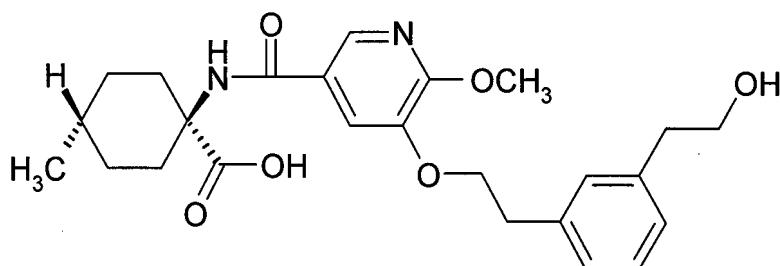


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 80 usando 1-amino-4-terc-butil-ciclohexanocarbonitrilo en la etapa de acoplamiento de amida.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,36 min; m/z = 469,4 [MH⁺]

Ejemplo 90

Ácido trans-1-[(5-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

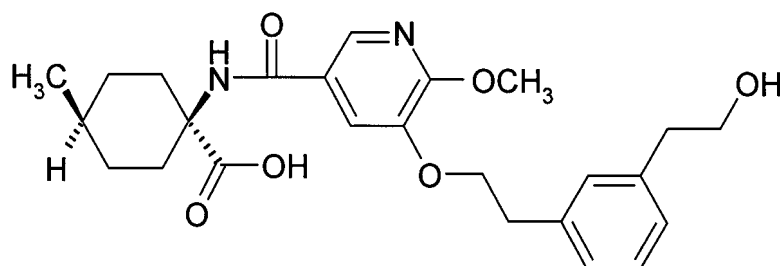


Se esterificó éster metílico del ácido 5-hidroxi-6-metoxi-nicotínico con 2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanol de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1. La hidrólisis del grupo éster de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1, el acoplamiento del ácido carboxílico obtenido con hidrocloreto de éster metílico del ácido trans-1-amino-4-metil-ciclohexanocarboxílico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 3 y la hidrólisis del éster metílico de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 produjeron el compuesto del título.

LC/MS (Método LC1): T.r. = 1,53 min; m/z = 457,24 [MH⁺]

Ejemplo 91

Ácido cis-1-[(5-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



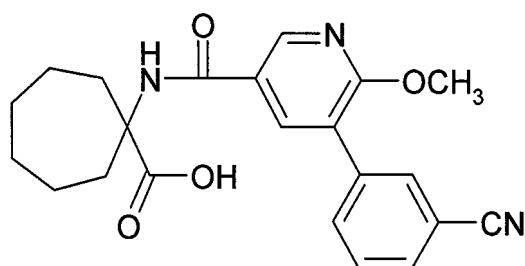
5

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 90 usando hidrocloreuro de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-metil-ciclohexanocarboxílico en lugar de hidrocloreuro de éster metílico del ácido trans-1-amino-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

10 LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,16 min; m/z = 457,37 [MH⁺]

Ejemplo 92

Ácido 1-[(5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico



15

Etapa 1: Ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico

Se disolvió éster metílico del ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico (W. J. Thompson et al., J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243; 2,00 g, 8,13 mmol) en dioxano (40 ml), se añadió hidróxido de litio (40 ml de una solución 1 M en agua) y posteriormente suficiente metanol para conseguir la disolución completa. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. El metanol se evaporó al vacío y la mezcla restante se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con AE. Los extractos combinados se secaron

20

sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título.

^1H RMN: δ = 13,3 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,35 (d, 1H), 4,01 (s, 3H).

5 Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-[[5-bromo-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 (1,85 g, 7,97 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (6 ml) y se agitó durante 30 min a 60°C. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se añadió a una mezcla agitada de hidrocloreuro de
10 éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico, AE y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (2,80 g).

15 ^1H RMN: δ = 8,62 (d, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 3,99 (s, 3H), 3,57 (s, 3H); 2,15-2,01 (m, 4H); 1,65-1,43 (m, 8H)

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-[[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico

20 El compuesto de la etapa 2 (300 mg, 0,779 mmol), ácido 3-ciano-fenilborónico (171 mg, 1,17 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (214 mg, 0,234 mmol), fluoruro potásico (149 mg, 2,57 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (136 mg, 0,47 mmol) en un matraz se lavaron abundantemente de forma minuciosa con argón, se añadió dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50°C. La mezcla
25 se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. Este residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir 200 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,44 min; m/z = 408,6 [MH⁺]

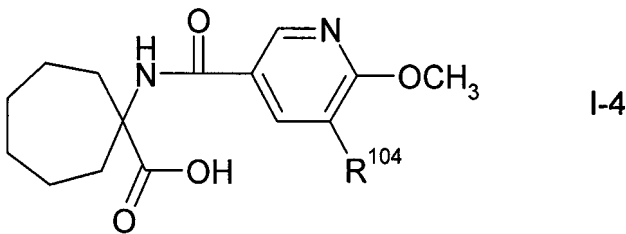
Etapa 4: Ácido 1-[[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico
30

El compuesto de la etapa 3 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 a una temperatura de hidrólisis de 40°C. El residuo obtenido después de la

evaporación de los extractos de AE se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título.

¹H RMN: δ = 12,1 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,88 (d, 1H), 7,69 (t, 1H); 3,95 (s, 3H) ; 2,15-2,04 (m, 4H); 1,60-1,45 (m, 8H)

5 De forma análoga al ejemplo 92, los compuestos de ejemplo de la fórmula I-4 indicada en la tabla 4 se prepararon usando el ácido fenilborónico sustituido respectivo en lugar de ácido 3-ciano-fenilborónico. Los compuestos de la fórmula I-4 indicados en las tablas 4 y 5 pueden nombrarse como ácido 1-[(5-R¹⁰⁴-6-metoxi-
10 piridin-3-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico, por ejemplo como ácido 1-[[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridil-3-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico en el caso del ejemplo 94.



15
Tabla 4. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-4

Ejemplo	R ¹⁰⁴	Método LC/MS	m/z	Tiempo de retención [min]
93	3-dimetilaminosulfo- nilamino-fenil	LC9	491,17 [MH ⁺]	2,99
94	3-cloro-fenilo	LC9	403,16 [MH ⁺]	3,44
95	3-isopropil-fenilo	LC5	409,22 [M-H] ⁻	5,04

De forma análoga al ejemplo 92, se pueden preparar los compuestos de la fórmula I-4 indicada en la tabla 5.

Tabla 5. Los compuestos de fórmula I-4

Ejemplo	R ¹⁰⁴
96	3-cloro-4-metoxifenil
97	3-trifluorometoxifenil
98	2,3-dicloro-fenilo
99	3,4,5-trifluoro-fenilo
100	3-cloro-5-trifluorometil-fenilo
101	3-trifluorometil-fenilo
102	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo

5 De forma análoga al ejemplo 92, los compuestos de ejemplo de la fórmula I-5 indicada en la tabla 6 se prepararon sintetizando el intermedio éster metílico del ácido 1-(3-bromo-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 92 usando ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico. El intermedio se transformó en los compuestos de ejemplo de forma análoga al ejemplo 92, etapas 3 y 4, usando el ácido fenilborónico apropiado. Los compuestos pueden nombrarse como ácido 1-[(bifenil sustituido-3-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico, por ejemplo como ácido 1-[(3'-ciano-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico en el caso del ejemplo 104 en el que el grupo R¹⁰⁵ es 3-cloro-fenilo y el grupo 3-(R¹⁰⁵)-4-metoxi-fenil-C(O) representado en la fórmula I-5 de esta manera es el grupo 3'-ciano-6-metoxi-bifenil-3-carbonilo.

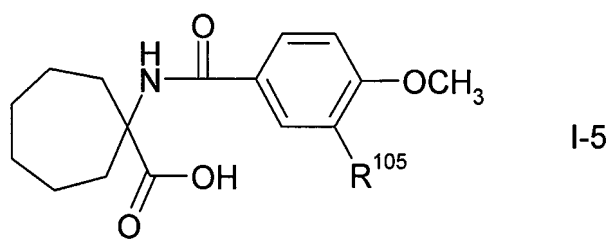
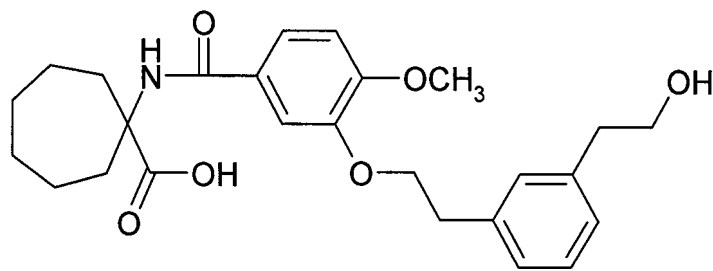


Tabla 6. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-5

Ejemplo	R ¹⁰⁵	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
103	3-dimetilaminosulfo- nilamino-fenil	LC10	490,27	3,29
104	3-cloro-fenilo	LC9	402,14	3,49
105	3-isopropil-fenilo	LC10	410,29	3,93
106	3-ciano-fenilo	LC9	393,17	3,28

5 Ejemplo 107

Ácido 1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico



10

Etapa 1: Ácido 3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoico
Se acoplaron 2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanol y éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1 y el éster metílico se

hidrolizó de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 2,69 min; m/z = 317,18 [MH⁺]

- 5 Etapa 2: Éster metílico del ácido 1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 (280 mg, 0,885 mmol) se disolvió en DMF (1,3 ml) y se añadieron HOBt (24 mg), hidrocloreto de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico (221 mg, 1,06 mmol) y EDIA (578 mg, 4,43 mmol). La
10 mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió EDC (254 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se repartió entre AE y agua. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título (120 mg).

- 15 LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,29 min; m/z = 470,25 [MH⁺]

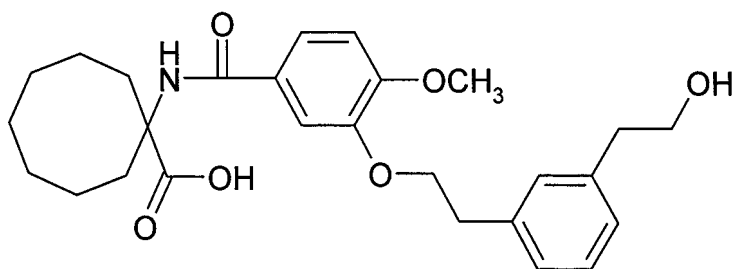
Etapa 3: Ácido 1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-cicloheptanocarboxílico

- 20 El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título (89 mg).

¹H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,23-7,18 (m, 2H); 7,15 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 4,61 (t, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (dt, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,70 (t, 2H); 2,12-2,02 (m, 4H); 1,57-1,42 (m, 8H)

- 25 Ejemplo 108

Ácido 1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-ciclooctanocarboxílico



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 107 usando hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-ciclooctanocarboxílico en lugar de

5 hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico.

LC/MS (Método LC9): T.r. = 3,21 min; m/z = 470,25 [MH⁺]

Ejemplo 109

Ácido cis-1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-4-metil-

10 ciclohexanocarboxílico

El compuesto puede sintetizarse de forma análoga al ejemplo 107.

Ejemplo 110

Ácido trans-1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-4-metil-

15 ciclohexanocarboxílico

El compuesto puede sintetizarse de forma análoga al ejemplo 107.

Ejemplo 111

Ácido cis-4-etil-1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-

20 ciclohexanocarboxílico

El compuesto puede sintetizarse de forma análoga al ejemplo 107.

Ejemplo 112

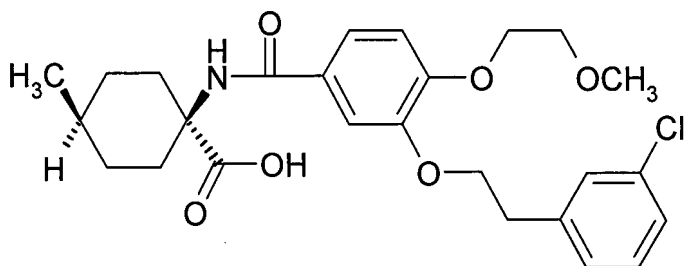
Ácido trans-4-etil-1-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-

25 ciclohexanocarboxílico

El compuesto puede sintetizarse de forma análoga al ejemplo 107.

Ejemplo 113

Ácido cis-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoilamio]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



5

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-acetoxi-4-hidroxi-benzoico

Se disolvió éster etílico del ácido 3,4-dihidroxi-benzoico (550 mg, 3,02 mmol) en DMF (5 ml), se añadió terc-butilato potásico (210 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió anhídrido acético (339 mg, 3,32 mmol) y la agitación se continuó durante 10 min. La mezcla se repartió entre AE y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre cloruro sódico, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título.

¹H RMN: δ = 10,6 (s, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,25 (c, 2H); 2,27 (s, 3H), 1,29 (t, 3H)

Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-acetoxi-4-benciloxi-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (20 g, 89,2 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron carbonato potásico (18,4 g, 134 mmol) e, inmediatamente después, bromuro de bencilo (15,2 g, 89,2 mmol). Esta mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico 2 N y éter dietílico, se filtró y se lavó repetidamente con éter dietílico. Las fases etéreas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) para producir el compuesto del título (21 g).

^1H RMN: δ = 7,82 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H); 7,43-7,37 (m, 5H); 7,30 (d, 1H), 5,24 (s, 2H); 4,27 (c, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,30 (t, 3H)

Etapla 3: Éster etílico del ácido 4-benciloxi-3-hidroxi-benzoico

- 5 El compuesto de la etapa 2 (10 g, 31,8 mmol) se disolvió en metanol, se añadió carbonato potásico (88 mg, 0,636 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se usó sin purificación adicional.

^1H RMN: δ = 9,7 (s a, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,42-7,30 (m, 5H); 7,06 (d, 1H); 5,19 (s, 2H); 4,22 (c, 2H); 1,28 (t, 3H)

10

Etapla 4: Éster etílico del ácido 4-benciloxi-3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-benzoico

El compuesto de la etapa 3 se acopló con 2-(3-cloro-fenil)-etanol de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

^1H RMN: δ = 7,57 (dd, 1H), 7,49-7,24 (m, 10H); 7,17 (d, 1H); 5,17 (s, 2H), 4,31-4,21 (m, 4H); 3,06 (t, 2H); 1,29 (t, 3H)

15

Etapla 5: Ácido 4-benciloxi-3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-benzoico

El compuesto de la etapa 4 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 20 ^1H RMN: δ = 12,7 (s, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,48-7,26 (m, 9H); 7,12 (d, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,26 (t, 2H); 3,07 (t, 2H)

Etapla 6: Éster metílico del ácido cis-1-{4-benciloxi-3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-4-metil-ciclohexanocarboxílico

- 25 El compuesto de la etapa 5 se acopló con hidrocloreuro de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-metil-ciclohexanocarboxílico de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 64 para producir el compuesto del título.

^1H RMN: δ = 8,12 (s, 1H); 7,49-7,25 (m, 11H); 7,08 (d, 1H), 5,12 (s, 2H); 4,28 (t, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 2,22 (d, 2H); 1,69-1,59 (m, 2H); 1,53-1,44 (m, 2H); 1,41-

30

1,30 (m, 1H); 1,24-1,12 (m, 2H); 0,87 (d, 3H)

Etapa 7: Éster metílico del ácido cis-1-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-hidroxi-benzoilamino}-4-metil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 6 (410 mg, 0,765 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se enfrió en un baño de acetona/hielo seco y se añadió cloruro de acetilo (2,7 ml, 38,2 mmol) con agitación. Esta mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad.

^1H RMN: δ = 9,58 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,49-7,27 (m, 6H); 6,82 (d, 1H), 4,22 (t, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 2,26-2,19 (m, 2H); 1,68-1,59 (m, 2H); 1,52-1,48 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,23-1,12 (m, 2H); 0,85 (d, 3H)

Etapa 8: Éster metílico del ácido cis-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 7 (150 mg, 0,337 mmol) se disolvió en DMF (7 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (233 mg, 1,68 mmol) y 2-bromoetil metil éter (70 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h y después se repartió entre agua y AE. La fase acuosa se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título (145 mg).

^1H RMN: δ = 8,11 (s, 1H); 7,48-7,26 (m, 6H); 7,02 (d, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H); 4,13 (t, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,56 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 2,27-2,20 (m, 2H); 1,69-1,61 (m, 2H); 1,53-1,49 (m, 2H); 1,42-1,33 (m, 1H); 1,25-1,15 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

Etapa 9: Ácido cis-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoilamio]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

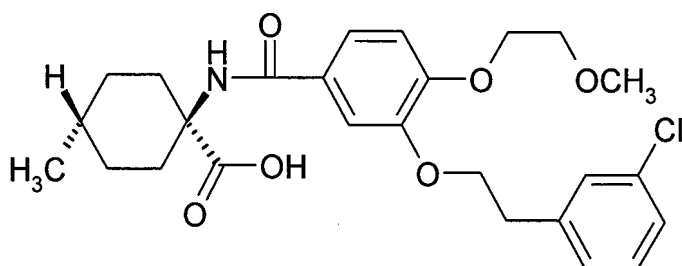
El compuesto de la etapa 8 se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1.

^1H RMN: δ = 12,1 (s a, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,49-7,38 (m, 3H); 7,37-7,21 (m, 3H); 7,02 (d, 1H), 4,23 (t, 2H); 4,11 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 2,28 (d, 2H); 1,68-1,59 (m, 2H); 1,51 (d, 2H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,24-1,12 (m, 2H); 0,86 (d, 3H)

De forma análoga al ejemplo 113, los compuestos de los ejemplos 114 y 115 se sintetizaron usando el hidrocloreuro de éster metílico del aminoácido respectivo en la etapa de acoplamiento de amida 6.

5 Ejemplo 114

Ácido trans-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

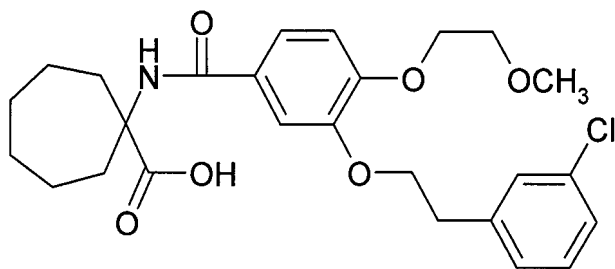


10

^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,48-7,38 (m, 3H); 7,36-7,24 (m, 3H); 7,01 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 4,11 (dd, 2H); 3,68 (dd, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,07 (t, 2H); 2,30-2,22 (m, 2H); 1,65-1,51 (m, 4H); 1,50-1,38 (m, 1H); 1,32-1,19 (m, 2H); 0,89 (d, 3H)

15 Ejemplo 115

Ácido 1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-metoxi-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



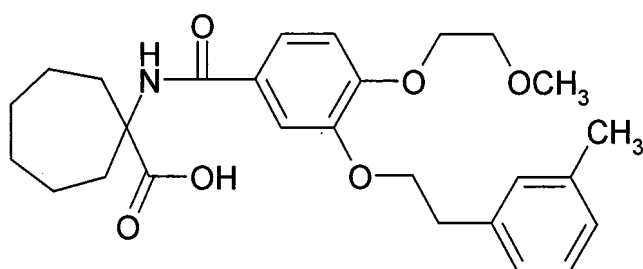
20

^1H RMN: δ = 11,98 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,50-7,42 (m, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,38-7,25 (m, 3H); 7,01 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 4,11 (dd, 2H); 3,69 (dd, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,07 (t, 2H); 2,12-2,02 (m, 4H); 1,60-1,42 (m, 8H)

De forma análoga al ejemplo 113, los compuestos de los ejemplos 116 a 118 se sintetizaron usando el alcohol respectivo en la etapa de eterificación 4 y el hidrocloreuro de éster metílico del aminoácido respectivo en la etapa de acoplamiento de amida 6. En la etapa 7, la escisión del éter bencílico se realizó por disolución del material de partida en metanol, adición de paladio sobre carbón (al 10%), hidrogenación a una presión de hidrógeno de 1 bar durante 1 h, filtración y evaporación a sequedad.

10 Ejemplo 116

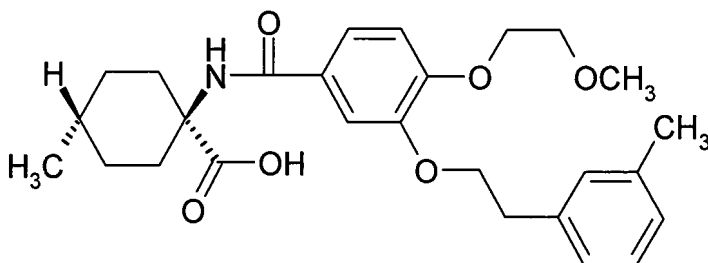
Ácido 1-[4-(2-metoxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



15 ^1H RMN: δ = 11,9 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,19-7,11 (m, 3H); 7,02 (t, 2H); 4,19 (t, 2H); 4,11 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,10-2,00 (m, 4H); 1,58-1,42 (m, 8H)

Ejemplo 117

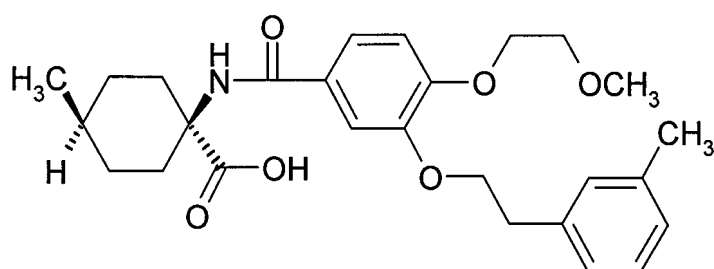
20 Ácido trans-1-[4-(2-metoxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-carboxílico



¹H RMN: δ = 12,00 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H); 7,01 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 4,11 (ddd, 2H); 3,68 (ddd, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,30-2,23 (m, 2H); 1,62-1,52 (m, 4H); 1,50-1,41 (m, 1H); 1,31-1,20 (m, 2H); 0,89 (d, 3H)

Ejemplo 118

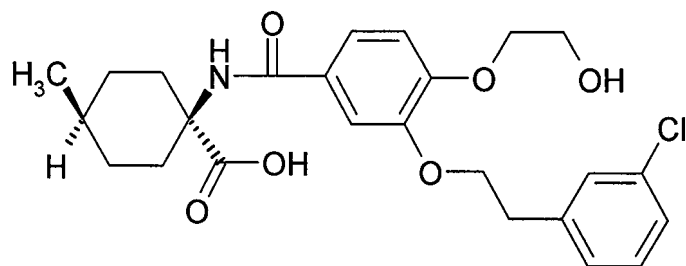
Ácido cis-1-[4-(2-metoxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-carboxílico



¹H RMN: δ = 12,1 (s, 1H); 7,99 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,20-7,11 (m, 3H); 7,02 (d, 2H); 4,21 (t, 2H); 4,11 (ddd, 2H); 3,68 (ddd, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,27-2,22 (m, 2H); 1,69-1,59 (m, 2H); 1,53-1,47 (m, 2H); 1,42-1,31 (m, 1H); 1,22-1,12 (m, 2H); 0,87 (d, 3H)

Ejemplo 119

Ácido cis-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



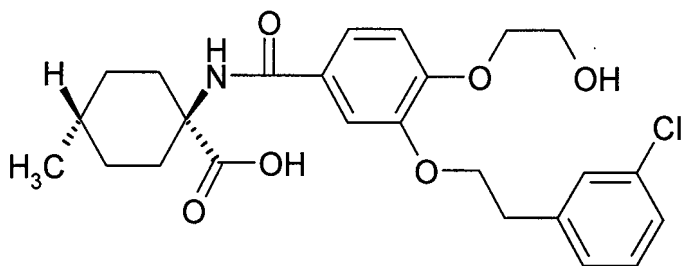
El compuesto del título de la etapa 7 del ejemplo 113 (150 mg, 0,337 mmol) se hizo reaccionar de forma análoga a la etapa 8 del ejemplo 113 usando 2-bromoacetato de etilo como agente de alquilación, seguido de hidrólisis de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 5 ^1H RMN: δ = 12,1 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,51-7,27 (m, 6H); 7,03 (d, 1H); 4,85 (t, 1H); 4,25 (t, 2H); 4,07-6,99 (m, 2H); 3,78-3,70 (m, 2H); 3,08 (t, 2H); 2,28 (d, 2H); 1,70-1,57 (m, 2H); 1,53-1,42 (m, 2H); 1,42-1,31 (m, 1H); 1,23-1,11 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

- 10 De forma análoga al ejemplo 119, los compuestos de los ejemplos 120 y 121 se sintetizaron usando el hidrocloruro de éster metílico del aminoácido respectivo en la etapa de acoplamiento de amida.

Ejemplo 120

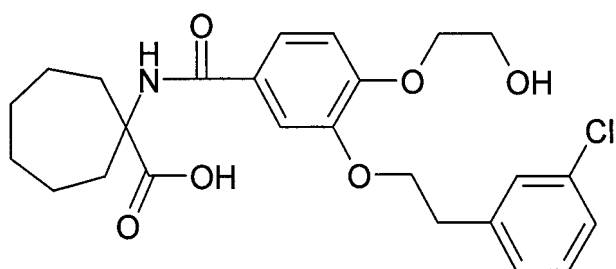
- 15 Ácido trans-1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



- 20 ^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,49-7,26 (m, 6H); 7,02 (d, 1H); 4,82 (t, 1H); 4,22 (t, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,80-3,70 (m, 2H); 3,08 (t, 2H); 2,29 (d, 2H); 1,63-1,40 (m, 4H); 1,32-1,18 (m, 3H); 0,88 (d, 3H)

Ejemplo 121

- 25 Ácido 1-[3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico

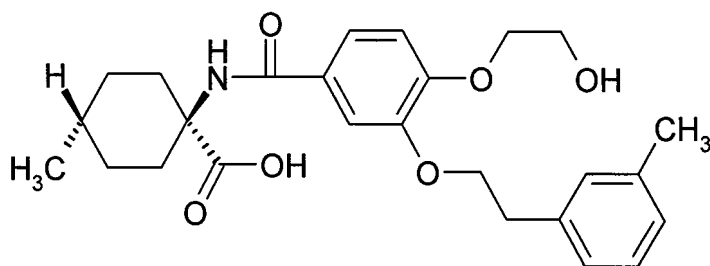


^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,50-7,25 (m, 6H); 7,02 (d, 1H), 4,82 (t, 1H); 4,22 (t, 2H); 4,01 (t, 2H); 3,78-3,70 (m, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,12-2,02 (m, 4H); 1,58-1,42 (m, 8H)

De forma análoga al ejemplo 119, los compuestos de los ejemplos 122 a 124 se sintetizaron usando 2-m-tolil-etanol en la etapa de acoplamiento de éter 4 del ejemplo 113 y el hidrocloreuro de éster metílico del aminoácido respectivo en la etapa de acoplamiento de amida 6. En la etapa 7, la escisión del éter bencílico se realizó por disolución del material de partida en metanol, adición de paladio sobre carbón (al 10%), hidrogenación a una presión de hidrógeno de 1 bar durante 1 h, filtración y evaporación a sequedad.

Ejemplo 122

Ácido trans-1-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico

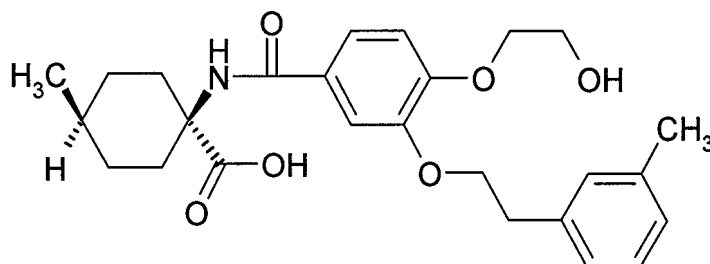


^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,46-7,38 (m, 2H); 7,20-7,11 (m, 3H); 7,03-6,99 (m, 2H); 4,84 (t, 1H); 4,19 (t, 2H); 4,01 (t, 2H); 3,72 (dt, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,30

(s, 3H); 2,29-2,21 (m, 2H); 1,61-1,51 (m, 4H); 1,51-1,39 (m, 1H); 1,30-1,18 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

Ejemplo 123

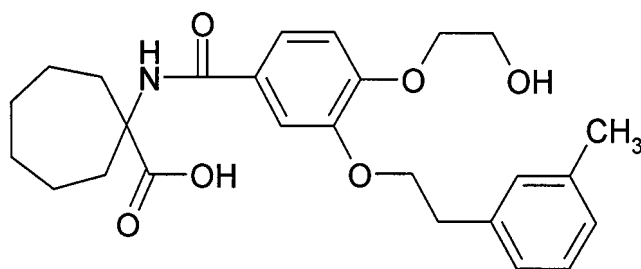
- 5 Ácido cis-1-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico



- 10 ^1H RMN: δ = 12,1 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,19-7,11 (m, 3H); 7,02 (d, 2H); 4,82 (t, 1H); 4,21 (t, 2H); 4,02 (t, 2H); 3,72 (dt, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,29-2,22 (m, 2H); 1,68-1,59 (m, 2H); 1,51-1,44 (m, 2H); 1,41-1,31 (m, 1H); 1,21-1,11 (m, 2H); 0,88 (d, 3H)

15 Ejemplo 124

Ácido 1-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-cicloheptanocarboxílico



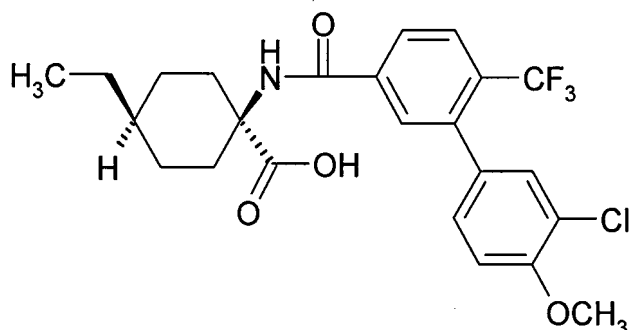
20

^1H RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,21-7,12 (m, 3H); 7,05-7,00 (m, 2H); 4,82 (t, 1H); 4,20 (t, 1H); 4,01 (t, 2H); 3,72 (dt, 2H); 2,99 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,11-2,00 (m, 4H); 1,57-1,42 (m, 8H)

Ejemplo 125

Ácido cis-1-[(3'-cloro-4'-metoxi-6-trifluorometil-bifenil-3-carbonil)-amino]-4-etil-ciclohexanocarboxílico

5



Etapa 1: Ácido 3'-cloro-4'-metoxi-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico

Se pesaron ácido 3-bromo-4-trifluorometil-benzoico (0,484 g, 1,80 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxi-fenilborónico (0,503 g, 2,70 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,313 g, 1,08 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,494 g, 0,54 mmol) y fluoruro potásico (0,345 g, 5,93 mmol) en un matraz, se añadió dioxano (10 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 24 h a 50°C. La mezcla se filtró sobre celite y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) para producir el compuesto del título.

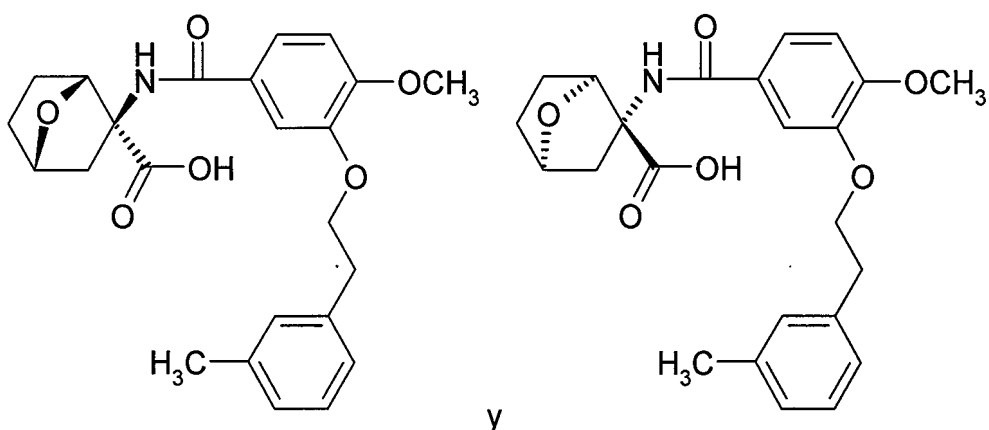
Etapa 2: Ácido cis-1-[(3'-cloro-4'-metoxi-6-trifluorometil-bifenil-3-carbonil)-amino]-4-etil-ciclohexanocarboxílico

El compuesto de la etapa 1 se acopló con hidrocloreto de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-etil-ciclohexanocarboxílico de forma análoga a la etapa 1 del ejemplo 3 y se hidrolizó de forma análoga a la etapa 4 del ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,39 min; m/z = 484,31 [MH⁺]

25 Ejemplo 126

Ácido (1R,2S,4S)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y ácido (1S,2R,4R)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Etapa 1: Espiro[imidazolidin-2,4-diona-5,2'-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano]

Se disolvieron 27,6 g de carbonato de amonio en 200 ml de agua y 200 ml de etanol. Se añadieron 12,4 g de 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (A. Warm et al., Helv. Chim. Acta 70 (1987), 690-700) y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Después, se añadieron una solución de 7,2 g de cianuro potásico en 55 ml de agua y 55 ml de etanol y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 100 ml, se añadieron 3 g de cloruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 10,4 g del compuesto del título en forma de una mezcla racémica.

Etapa 2: Ácido 2-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

Se disolvieron 9,0 g de espiro[imidazolidin-2,4-diona-5,2'-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano] y 77,9 g de hidróxido de bario octahidrato en 135 ml de agua, la mezcla se dividió en 9 porciones y se trató con irradiación con microondas a 190°C durante 30 min. La mezcla combinada se diluyó con 300 ml de agua, se calentó a 90°C y el precipitado se retiró por filtración por succión. Después, al filtrado se le añadieron 4,5 g de carbonato de amonio y la mezcla se calentó a 90°C. Después, se añadieron 50 g de dióxido de carbono sólido y la mezcla se agitó a 90°C durante 10 min. El carbonato

de bario precipitado se retiró por filtración por succión. Después, al filtrado se le añadieron otros 50 g de dióxido de carbono sólido y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. El carbonato de bario precipitado se retiró por filtración por succión. El filtrado se evaporó al vacío para producir 6,3 g del compuesto del título en forma de una mezcla racémica.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 2-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

Se suspendieron 3,0 g de ácido 2-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en 100 ml de metanol y se añadieron 11,4 g de cloruro de tionilo a temperatura ambiente. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, los volátiles se evaporaron al vacío para producir 3,9 g del compuesto del título en forma de una mezcla racémica.

LC/MS (Método LC6): T.r. = 0,53 min; m/z = 172,21 [MH⁺]

Etapa 4: Éster metílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

Se agitaron 550 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), 300 mg de éster metílico del ácido 2-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y 410 mg de ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico (ejemplo 2) en 20 ml de DMF anhidra durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 150 ml de AE y se lavó tres veces, cada una con 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y después tres veces, cada una con 50 ml de una solución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de HEP/AE) para producir 630 mg del compuesto del título en forma de una mezcla racémica.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,22 min; m/z = 440,34 [MH⁺]

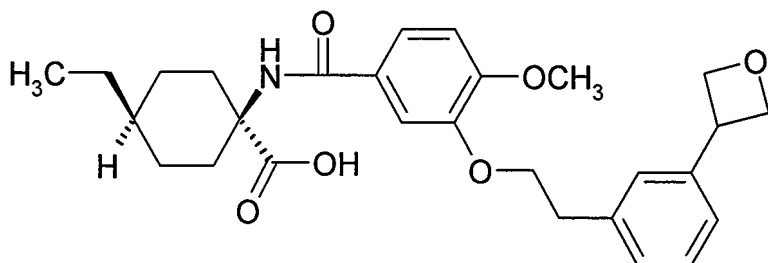
Etapa 5: Ácido (1R,2S,4S)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y ácido (1S,2R,4R)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

Se disolvieron 630 mg de éster metílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en 10 ml de metanol y se añadieron 2,2 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico en agua a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante 5 h, después se añadieron 1,1 ml más de una solución 1 N de hidróxido sódico en agua y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 h más. Después, la mezcla se diluyó con 40 ml de agua, el metanol se evaporó, el pH se ajustó a 2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 400 mg de ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en forma de una mezcla racémica de ácido (1R,2S,4S)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico y ácido (1S,2R,4R)-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico.

LC/MS (Método LC3): T.r. = 4,00 min; m/z = 426,18 [MH⁺]

Ejemplo 127

Ácido cis-4-etil-1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-ciclohexanocarboxílico



Etapa 1: Ácido 3-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-fenilborónico

Se disolvieron 50,0 g de [2-(3-bromo-fenil)-etoxi]-terc-butil-dimetil-silano en 500 ml de THF anhidro. Se añadieron gota a gota 64,6 ml de una solución 2,7 M de n-butil litio en n-heptano a -70°C. La mezcla se agitó durante 1 h a -70°C. Después, se añadieron gota a gota 40,2 ml de borato de triisopropilo a -70°C. La agitación se continuó durante 30 min a -70°C y la mezcla se dejó calentar a -20°C. Se añadieron

500 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces, cada una con 500 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 43,6 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,32 min; m/z = 325,13 [M-H+HCOOH]⁻

5

Etapa 2: terc-Butil-dimetil-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-silano

Se pusieron 4,6 g de ácido 3-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-fenilborónico, 130 mg de yoduro de níquel, 5,0 g de bis(trimetilsilil)amida sódica y 62 mg de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol en un vial para microondas y se añadieron 3,5 ml de isopropanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió una solución de 3-yodooxetano en 1,5 ml de isopropanol y la mezcla se trató con irradiación con microondas a 80°C durante 30 min. La mezcla obtenida se combinó con las mezclas obtenidas en las tres realizaciones adicionales de la síntesis, se vertió en 50 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces, cada una con 50 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 9,0 g del compuesto del título.

Etapa 3: 2-(3-Oxetan-3-il-fenil)-etanol

Se disolvieron 9,0 g de terc-butil-dimetil-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-silano y 92,3 ml de una solución 1 N de fluoruro de tetra-n-butilamonio en 200 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió en 200 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo tres veces, cada una con 500 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/AE) para dar 4,9 g del compuesto del título.

Etapa 4: 2-(3-Oxetan-3-il-fenil)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Se disolvieron 4,9 g de 2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etanol en 30 ml de DCM y se añadieron 9,5 ml de piridina a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 6,3 g de cloruro de p-toluenosulfonilo a 0°C. Se siguió agitando durante 6 h a

temperatura ambiente. Después, los volátiles se evaporaron, el residuo se disolvió en 100 ml de AE y se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces, cada una con 100 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de AE/HEP) del residuo produjo 2,0 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,26 min; m/z = 333,16 [MH]⁺

Etapa 5: Ácido 3-acetoxi-4-metoxi-benzoico

Se combinaron 17,0 g de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico y 51,6 g de anhídrido acético y se agitaron a 140°C durante 3 h. Después, se añadieron 50 ml de agua a 100°C, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se añadieron 200 ml más de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0°C y el producto se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 18,8 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 0,93 min; m/z = 209,14 [M-H]⁻

Etapa 6: 5-Clorocarbonil-2-metoxi-fenil éster del ácido acético

Se suspendieron 700 mg de ácido 3-acetoxi-4-metoxi-benzoico en 6 ml de DCM anhidro y se añadieron 24 µl de DMF. Después, se añadieron gota a gota 5,0 ml de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM. La mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas (aproximadamente 30 min). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de DCM y se evaporó para producir 750 mg del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7: Éster metílico del ácido cis-1-(3-acetoxi-4-metoxi-benzoilamino)-4-etil-ciclohexanocarboxílico

Se disolvieron 100 mg de éster metílico del ácido 1-amino-4-etil-ciclohexanocarboxílico (preparado de forma análoga al ejemplo 25) en 5 ml de AE y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se añadió gota a gota una solución de 103 mg de 5-clorocarbonil-2-metoxi-fenil éster del ácido acético en 3 ml de DCM a 0°C durante un periodo de 5 min. La agitación se

continuó durante 1 h a temperatura ambiente. Las fases se dejaron separar. La capa acuosa se extrajo dos veces, cada una con 15 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 109 mg del compuesto del título.

5

Etapa 8: Éster metílico del ácido cis-4-etil-1-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-ciclohexanocarboxílico

Se disolvieron 109 mg de éster metílico del ácido 1-(3-acetoxi-4-metoxi-benzoilamino)-4-etil-ciclohexanocarboxílico en 5 ml de metanol y se añadieron 8,0 mg de carbonato potásico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se vertió en 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con 10 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces, cada una con 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, una vez con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y una vez con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de AE/HEP) del residuo produjo 18 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,21 min; m/z = 336,22 [MH⁺]

20 Etapa 9: Éster metílico del ácido cis-4-etil-1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-ciclohexanocarboxílico

Se agitaron 17,8 mg de 2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico, 18,0 mg de éster metílico del ácido 4-etil-1-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-ciclohexanocarboxílico y 22,3 mg de carbonato potásico en 1 ml de DMF durante 6 h a 40°C. Después, se añadieron 9,0 mg de 2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico y la mezcla se agitó durante 5 h a 40°C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de AE y se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (AE/HEP, 1:1) del residuo produjo 20 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,34 min; m/z = 496,29 [MH⁺]

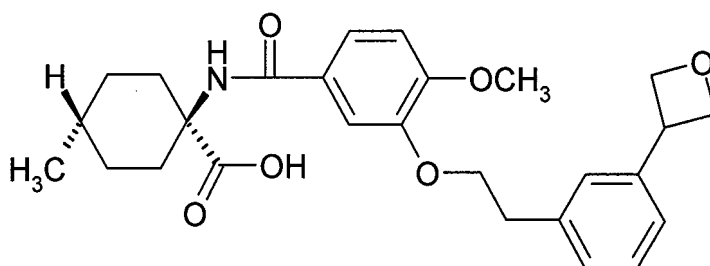
Etapa 10: Ácido cis-4-etil-1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-ciclohexanocarboxílico

Se disolvieron 20 mg de éster metílico del ácido 4-etil-1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-ciclohexanocarboxílico en 1 ml de metanol y se añadieron 48 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla se agitó durante 7 h a 60°C y después se vertió en 10 ml de agua. El pH se ajustó a 5 con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo tres veces, cada una con 15 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 14 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,28 min; m/z = 480,38 [M-H]⁻

Ejemplo 128

Ácido trans-1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-4-metil-ciclohexanocarboxílico



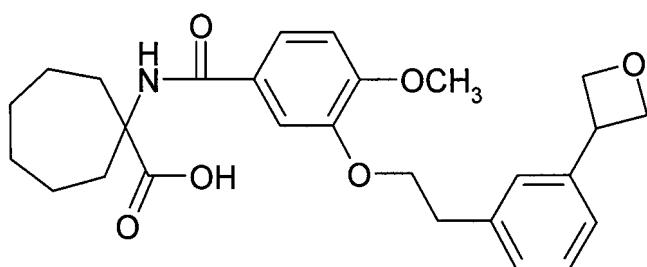
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 127.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,24 min; m/z = 466,2 [M-H]⁻

Ejemplo 129

Ácido 1-{4-metoxi-3-[2-(3-oxetan-3-il-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-cicloheptanocarboxílico

25



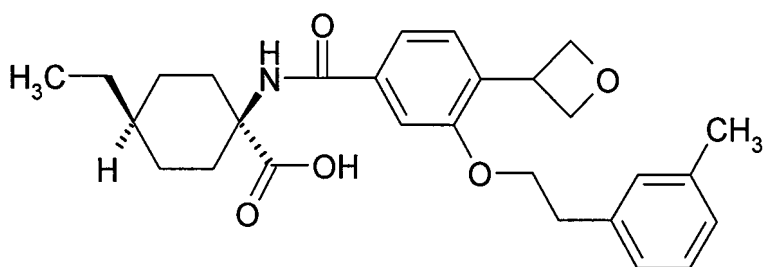
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 127.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,23 min; m/z = 466,37 [M-H]⁻

5

Ejemplo 130

Ácido cis-4-etil-1-[4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-
ciclohexanocarboxílico



10

Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-yodo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se agitaron 10,0 g de éster metílico del ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzoico, 7,2 g de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno y 10,0 g de carbonato potásico en 100 ml de DMF anhidra durante 28 h a 80°C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 200 ml de agua y 400 ml de AE. La capa orgánica se separó, se lavó con 200 ml de agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de AE/HEP) del residuo produjo 4,66 g del compuesto del título.

15

20 Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-borono-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se disolvieron 2,3 g de bis(2-dimetilaminoetil)éter en 50 ml de THF anhidro y se añadieron 7,1 ml de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio a 15°C. La mezcla se agitó durante 20 min a 15°C. Después, se añadió una solución de 4,7 g de

éster metílico del ácido 4-yodo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en 20 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min a 20°C y después se añadieron gota a gota 2,4 g de borato de trimetilo a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 min a 0°C. Se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de AE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (1:5 de AE/HEP) del residuo produjo 2,1 g del compuesto del título.

TLC (gel de sílice, 1:5 de AE/HEP): F.r. = 0,16

10

Etapa 3: Éster isopropílico del ácido 4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se pusieron 2,0 g de éster metílico del ácido 4-borono-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico, 51 mg de yoduro de níquel, 2,0 g de bis(trimetilsilil)amida sódica y 25 mg de hidrocloreuro de trans-2-aminociclohexanol en un vial para microondas y se añadieron 10 ml de 2-propanol anhidro. La mezcla se agitó durante 10 min. Después, se añadió una solución de 1,0 g de 3-yodo-oxetano en 3 ml de 2-propanol anhidro y la mezcla se dejó reaccionar durante 40 min a 80°C con irradiación con microondas. Después, la mezcla se vertió en 150 ml de AE y se lavó tres veces, cada una con 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato sódico y tres veces, cada una con 30 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (1:5 de AE/HEP) del residuo produjo 120 mg del compuesto del título.

TLC (gel de sílice, 1:5 de AE/HEP): F.r. = 0,20

25 Etapa 4: Ácido 4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se disolvieron 120 mg de éster isopropílico del ácido 4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en 3 ml de metanol y se añadieron 0,2 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 6 días y después se evaporó. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, el pH se ajustó a 2 con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces usando cada vez 20 ml de DCM. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para producir 105 mg del compuesto del título.

30

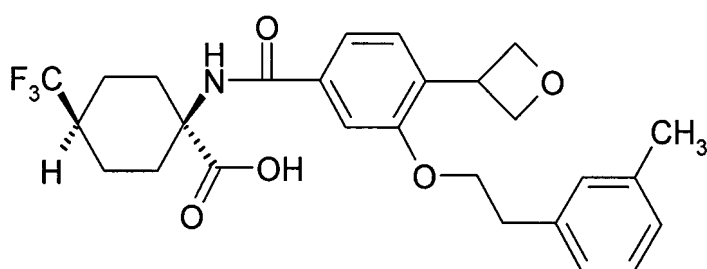
Etapa 5: Ácido cis-4-etil-1-[4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico

Se sintetizó éster metílico del ácido cis-4-etil-1-[4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico a partir de ácido 4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico e hidrocloreuro de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-etil-ciclohexanocarboxílico de forma análoga al ejemplo 126, etapa 4, y el éster se hidrolizó para dar el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 126, etapa 5.
LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,36 min; m/z = 466,33 [MH⁺]

10

Ejemplo 131

Ácido cis-1-[4-oxetan-3-il-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico



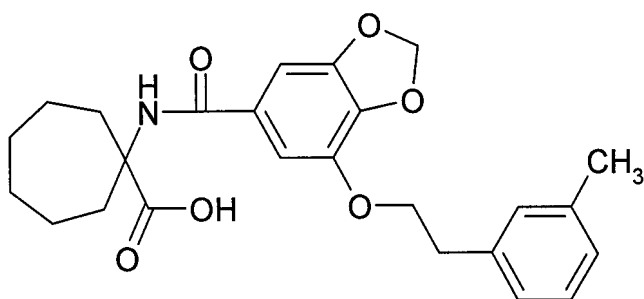
15

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 130.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,31 min; m/z = 504,44 [M-H]⁻

20 Ejemplo 132

Ácido 1-{[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-cicloheptanocarboxílico



Etapa 1: 2-m-Tolil-etil éster del ácido 7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Se agitaron 2,5 g de ácido 7-hidroxi-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, 6,8 g de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno y 7,6 g de carbonato potásico en 100 ml de DMF anhidra durante 10 h a 80°C. Después, se añadieron 1,4 g más de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno y 1,5 g de carbonato potásico y la mezcla se agitó durante 5 h a 90°C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de agua y 200 ml de AE. La capa orgánica se separó, se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para producir 4,5 g del compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Se disolvieron 4,5 g de 2-m-tolil-etil éster del ácido 7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico y 650 mg de hidróxido sódico en 50 ml de metanol, 50 ml de THF y 5 ml de agua. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 h, después se agitó a 50°C durante 5 h y se evaporó. El residuo se disolvió en 300 ml de una solución acuosa 0,1 M de hidróxido sódico y se lavó tres veces, cada una con 50 ml de éter diisopropílico. El pH se ajustó a 2 con hidrogenosulfato sódico y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El producto se recogió por filtración, se lavó y se secó al vacío para producir 3,1 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,23 min; m/z = 299,16 [M-H]⁻

Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-[[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-cicloheptanocarboxílico

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico e hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico de forma análoga al ejemplo 126, etapa 4.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,4 min; m/z = 454,31 [MH⁺]

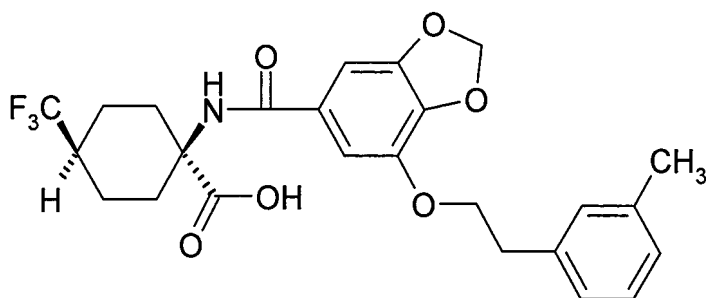
5
Etapa 4: Ácido 1-{[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-cicloheptanocarboxílico

El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 1-{[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-cicloheptanocarboxílico de forma análoga al ejemplo 126, etapa 5.

10 LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,33 min; m/z = 440,24 [MH⁺]

Ejemplo 133

15 Ácido cis-1-{[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico



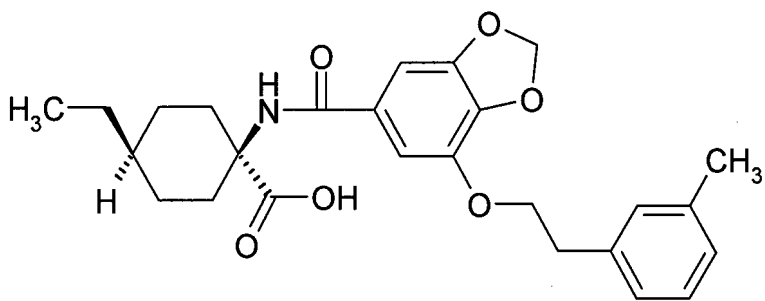
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 132.

20 LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,33 min; m/z = 494,25 [MH⁺]

Ejemplo 134

Ácido cis-4-etil-1-{[7-(2-m-tolil-etoxi)-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil]-amino}-ciclohexanocarboxílico

25



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 132.

LC/MS (Método LC4): T.r. = 1,37 min; m/z = 454,29 [MH⁺]

5 De forma análoga al ejemplo 3, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I-6 indicada en la tabla 7. Los compuestos pueden nombrarse como ácido cis-1-[3-(R¹⁰⁶-oxi)-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-1-carboxílico, por ejemplo como ácido cis-1-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-1-carboxílico en el caso del ejemplo 135.

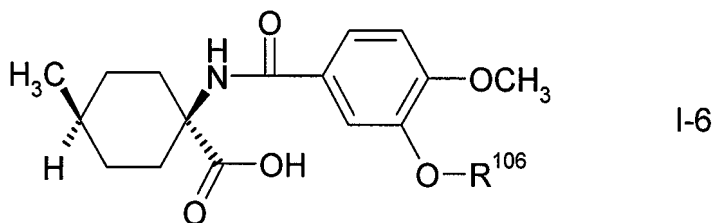


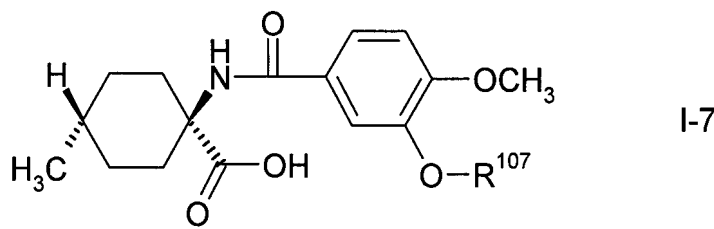
Tabla 7. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-6

Ejemplo	R ¹⁰⁶	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
135	2-(4-metoxi-fenil)-etilo	LC4	442,32	1,29
136	2-ciclohexil-etilo	LC4	418,35	1,39
137	2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo	LC4	480,3	1,34

Ejemplo	R ¹⁰⁶	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
138	2-(tiofen-2-il)-etilo	LC4	418,26	1,28
139	2-(3-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,29	1,3
140	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilo	LC4	472,34	1,25
141	2-(4-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,27	1,34
142	2-(4-terc-butil-fenil)-etilo	LC4	468,37	1,4
143	2-fenil-propilo	LC4	426,3	1,33
144	2-(2-trifluorometil-fenil)-etilo	LC4	480,32	1,34
145	2-(3-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,26	1,34
146	2-(4-ciano-fenil)-etilo	LC4	437,3	1,26
147	2-(tiofen-3-il)-etilo	LC4	418,27	1,28
148	2-(2,4-dicloro-fenil)-etilo	LC4	480,24	1,38
149	2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilo	LC4	464,26	1,34
150	[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]- metilo	LC4	472,29	1,37
151	2-(2-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,29	1,3
152	2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilo	LC4	464,25	1,33
153	2-(2-metil-fenil)-etilo	LC4	426,32	1,33
154	2-(4-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,29	1,3

Ejemplo	R ¹⁰⁶	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
155	2-(3-metoxi-fenil)-etilo	LC4	442,31	1,29
156	2-(2-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,25	1,33
157	2-(2,5-dicloro-fenil)-etilo	LC4	480,22	1,37

De forma análoga al ejemplo 3, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I-7 indicada en la tabla 8. Los compuestos pueden nombrarse como ácido trans-1-[3-(R¹⁰⁷-oxi)-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-1-carboxílico, por ejemplo como ácido trans-1-[3-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-ciclohexano-1-carboxílico en el caso del ejemplo 158.



10 Tabla 8. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-7

Ejemplo	R ¹⁰⁷	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
158	2-(4-metoxi-fenil)-etilo	LC4	442,3	1,28
159	2-ciclohexil-etilo	LC4	418,35	1,38
160	2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo	LC4	480,29	1,34
161	2-(tiofen-2-il)-etilo	LC4	418,24	1,28

Ejemplo	R ¹⁰⁷	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
162	2-(3-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,28	1,3
163	2-fenil-etilo	LC4	412,29	1,29
164	2-(2-metoxi-fenil)-etilo	LC4	442,3	1,3
165	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilo	LC4	470,47	1,25
166	2-(4-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,26	1,33
167	2-(4-terc-butil-fenil)-etilo	LC4	468,39	1,4
168	2-fenil-propilo	LC4	426,33	1,32
169	2-(4-metil-fenil)-etilo	LC4	426,32	1,33
170	2-(2-trifluorometil-fenil)-etilo	LC4	480,29	1,34
171	2-(3-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,27	1,33
172	2-(4-ciano-fenil)-etilo	LC4	437,3	1,25
173	2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilo	LC4	454,36	1,38
174	2-(tiofen-3-il)-etilo	LC4	418,26	1,28
175	2-(2,4-dicloro-fenil)-etilo	LC4	480,23	1,37
176	2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilo	LC4	464,27	1,33
177	2-(2-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,28	1,3
178	2-fenil-butilo	LC4	440,34	1,35

Ejemplo	R ¹⁰⁷	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
179	2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilo	LC4	464,28	1,32
180	2-(2-metil-fenil)-etilo	LC4	426,31	1,32
181	2-(2,5-difluoro-fenil)-etilo	LC4	448,28	1,3
182	2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilo	LC4	464,27	1,33
183	2-(4-fluoro-fenil)-etilo	LC4	430,29	1,29
184	2-(indol-3-il)-etilo	LC4	451,34	1,26
185	2-(3-metoxi-fenil)-etilo	LC4	442,32	1,28
186	2-(2-cloro-fenil)-etilo	LC4	446,26	1,32
187	2-(2,5-dimetil-fenil)-etilo	LC4	440,34	1,35
188	2-(2,5-dicloro-fenil)-etilo	LC4	480,24	1,36
189	2-(3,5-dimetil-fenil)-etilo	LC4	440,33	1,36
190	1-metil-2-fenil-etilo	LC4	426,31	1,31
191	4-metoxi-bencilo	LC4	442,31	1,3
192	4-trifluorometoxi-bencilo	LC4	482,27	1,33
193	3-(4-metoxi-fenil)-propilo	LC4	456,34	1,3
194	2-fenilsulfanil-etilo	LC4	444,27	1,3
195	3-cloro-bencilo	LC4	432,25	1,31

Ejemplo	R ¹⁰⁷	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
196	2-(naftalen-1-il)-etilo	LC4	462,33	1,35
197	(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)- metilo	LC4	456,31	1,29
198	3-fenil-propilo	LC4	426,32	1,32
199	3-fluoro-bencilo	LC4	416,28	1,28
200	ciclohexil-metilo	LC4	404,32	1,36
201	3-ciclopentil-propilo	LC4	418,34	1,39
202	2,5-dimetil-bencilo	LC4	426,32	1,33
203	2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-etilo	LC4	462,29	1,31
204	2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2- en-2-il)-etilo	LC4	456,39	1,43

De forma análoga al ejemplo 3, pueden prepararse los compuestos de las fórmulas I-8 y I-9, en las que R¹⁰⁸ y R¹⁰⁹ tienen los significados dados en la tabla 9.

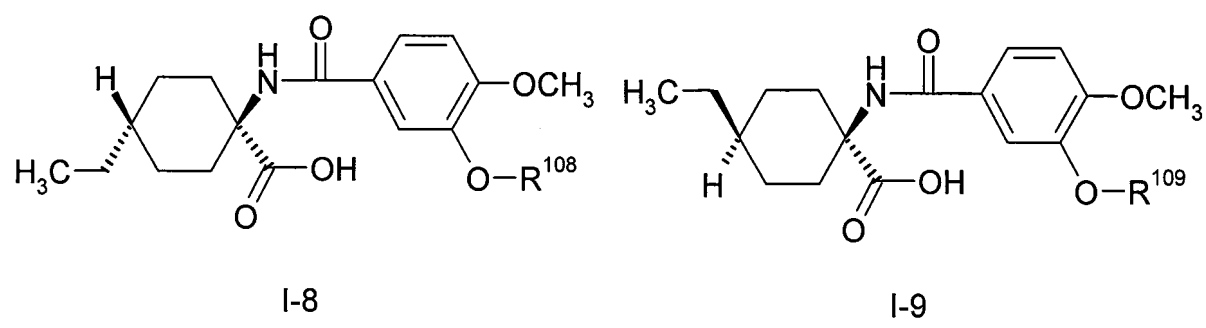


Tabla 9. Compuestos de las fórmulas I-8 y I-9

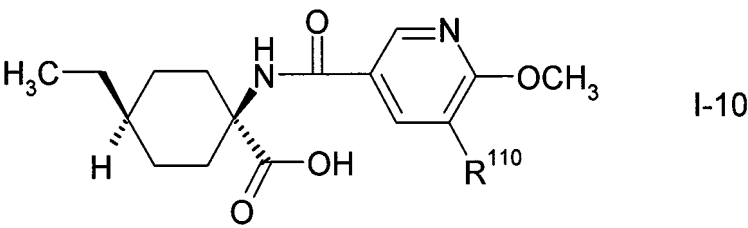
Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹⁰⁸ / R ¹⁰⁹
205 (I-8)	206 (I-9)	2-(4-metoxi-fenil)-etilo
207 (I-8)	208 (I-9)	2-ciclohexil-etilo
209 (I-8)	210 (I-9)	2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo
211 (I-8)	212 (I-9)	2-(tiofen-2-il)-etilo
213 (I-8)	214 (I-9)	2-(3-fluoro-fenil)-etilo
215 (I-8)	216 (I-9)	2-fenil-etilo
217 (I-8)	218 (I-9)	2-(2-metoxi-fenil)-etilo
219 (I-8)	220 (I-9)	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilo
221 (I-8)	222 (I-9)	2-(4-cloro-fenil)-etilo
223 (I-8)	224 (I-9)	2-(4-terc-butil-fenil)-etilo
225 (I-8)	226 (I-9)	2-fenil-propilo
227 (I-8)	228 (I-9)	2-(4-metil-fenil)-etilo
229 (I-8)	230 (I-9)	2-(2-trifluorometil-fenil)-etilo
231 (I-8)	232 (I-9)	2-(3-cloro-fenil)-etilo
233 (I-8)	234 (I-9)	2-(4-ciano-fenil)-etilo
235 (I-8)	236 (I-9)	2-(2,4,6-trimetil-fenil)-etilo
237 (I-8)	238 (I-9)	2-(tiofen-3-il)-etilo
239 (I-8)	240 (I-9)	2-(2,4-dicloro-fenil)-etilo

Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹⁰⁸ / R ¹⁰⁹
241 (I-8)	242 (I-9)	2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilo
243 (I-8)	244 (I-9)	2-(2-fluoro-fenil)-etilo
245 (I-8)	246 (I-9)	2-fenil-butilo
247 (I-8)	248 (I-9)	2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilo
249 (I-8)	250 (I-9)	2-(2-metil-fenil)-etilo
251 (I-8)	252 (I-9)	2-(2,5-difluoro-fenil)-etilo
253 (I-8)	254 (I-9)	2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etilo
255 (I-8)	256 (I-9)	2-(4-fluoro-fenil)-etilo
257 (I-8)	258 (I-9)	2-(indol-3-il)-etilo
259 (I-8)	260 (I-9)	2-(3-metoxi-fenil)-etilo
261 (I-8)	262 (I-9)	2-(2-cloro-fenil)-etilo
263 (I-8)	264 (I-9)	2-(2,5-dimetil-fenil)-etilo
265 (I-8)	266 (I-9)	2-(2,5-dicloro-fenil)-etilo
267 (I-8)	268 (I-9)	2-(3,5-dimetil-fenil)-etilo
269 (I-8)	270 (I-9)	1-metil-2-fenil-etilo
271 (I-8)	272 (I-9)	4-metoxi-bencilo
273 (I-8)	274 (I-9)	4-trifluorometoxi-bencilo
275 (I-8)	276 (I-9)	3-(4-metoxi-fenil)-propilo
277 (I-8)	278 (I-9)	2-fenilsulfanil-etilo

Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹⁰⁸ / R ¹⁰⁹
279 (I-8)	280 (I-9)	3-cloro-bencilo
281 (I-8)	282 (I-9)	2-(naftalen-1-il)-etilo
283 (I-8)	284 (I-9)	(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilo
285 (I-8)	286 (I-9)	3-fenil-propilo
287 (I-8)	288 (I-9)	3-fluoro-bencilo
289 (I-8)	290 (I-9)	ciclohexil-metilo
291 (I-8)	292 (I-9)	3-ciclopentil-propilo
293 (I-8)	294 (I-9)	2,5-dimetil-bencilo
295 (I-8)	296 (I-9)	2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-etilo
297 (I-8)	298 (I-9)	2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)-etilo

De forma análoga al ejemplo 92, los compuestos de la fórmula I-10 indicada en la tabla 10 se sintetizaron haciendo reaccionar hidrocloreuro de éster metílico del ácido cis-1-amino-4-etil-ciclohexanocarboxílico en lugar de hidrocloreuro de éster metílico del ácido 1-amino-cicloheptanocarboxílico con ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico de forma análoga a la etapa 2 del ejemplo 92, y haciendo reaccionar el éster metílico del ácido cis-1-[(5-bromo-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-4-etil-ciclohexanocarboxílico obtenido con el ácido fenilborónico respectivo e hidrolizando el éster metílico obtenido de forma análoga a las etapas 3 y 4, respectivamente, del ejemplo 92. Los compuestos pueden nombrarse como ácido cis-4-etil-1-[(5-R¹¹⁰-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico, por ejemplo como ácido cis-

4-etil-1-{{6-metoxi-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-ciclohexanocarboxílico en el caso del ejemplo 299.



5

Tabla 10. Compuestos de ejemplo de la fórmula I-10

Ejemplo	R ¹¹⁰	Método LC/MS	m/z [MH ⁺]	Tiempo de retención [min]
299	3-trifluorometoxi-fenilo	LC4	467,3	1,37
300	2,3-dicloro-fenilo	LC4	451,23	1,35
301	3,4,5-trifluoro-fenilo	LC4	437,28	1,36
302	3-cloro-5-trifluorometil-fenilo	LC4	485,3	1,40
303	3-trifluorometil-fenilo	LC6	451,31	4,89
304	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo	LC4	469,26	1,34

Ejemplo 305

Ácido cis-1-{{5-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-4-etil-ciclohexanocarboxílico

10

El compuesto puede prepararse de forma análoga al ejemplo 92.

De forma análoga al ejemplo 92, pueden prepararse los compuestos de las fórmulas I-11, I-12 y I-13, en las que R¹¹¹, R¹¹² y R¹¹³ tienen los significados dados en la tabla 11.

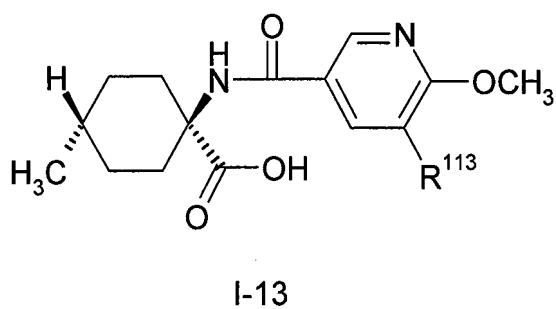
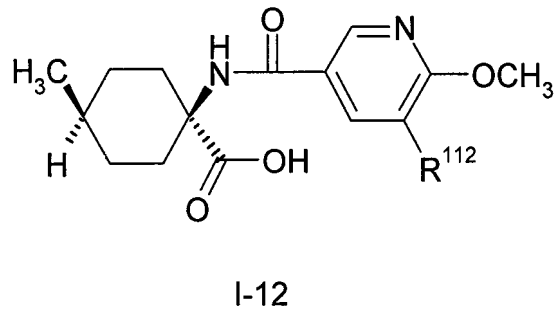
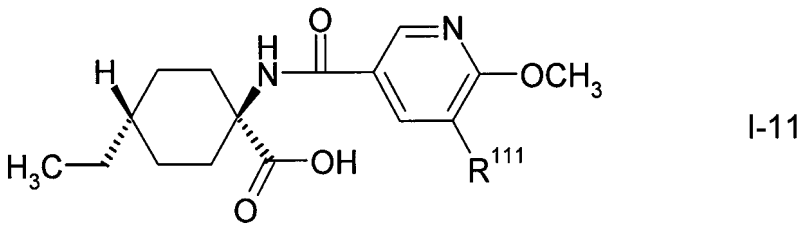
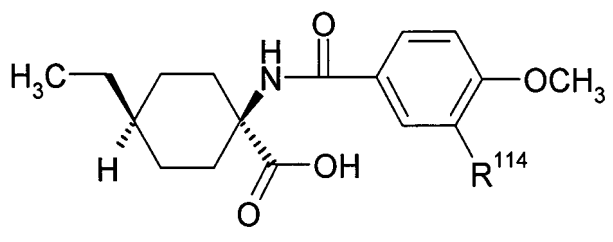


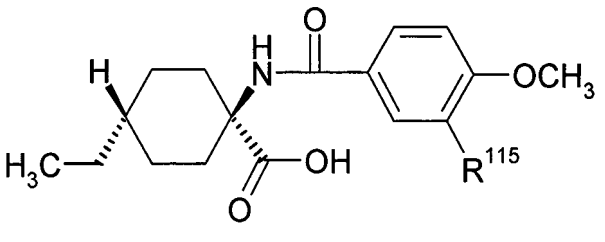
Tabla 11. Compuestos de las fórmulas I-11, I-12 y I-13

Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹¹¹ / R ¹¹² / R ¹¹³
306 (I-11)	307 (I-12)	308 (I-13)	3-trifluorometoxi-fenilo
309 (I-11)	310 (I-12)	311 (I-13)	2,3-dicloro-fenilo
312 (I-11)	313 (I-12)	314 (I-13)	3,4,5-trifluoro-fenilo
315 (I-11)	316 (I-12)	317 (I-13)	3-cloro-5-trifluorometil-fenilo
318 (I-11)	319 (I-12)	320 (I-13)	3-trifluorometil-fenilo
321 (I-11)	322 (I-12)	323 (I-13)	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo
324 (I-11)	325 (I-12)	326 (I-13)	3-cloro-4-metoxi-fenilo

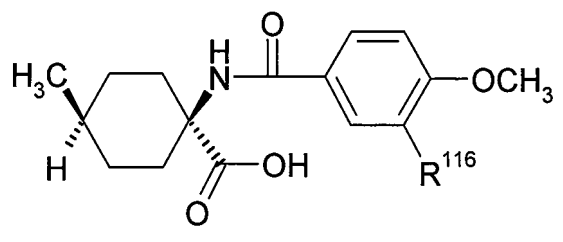
De forma análoga al ejemplo 92, pueden prepararse los compuestos de las fórmulas I-14, I-15, I-16 e I-17, en las que R¹¹⁴, R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ tienen los significados dados en la tabla 12.



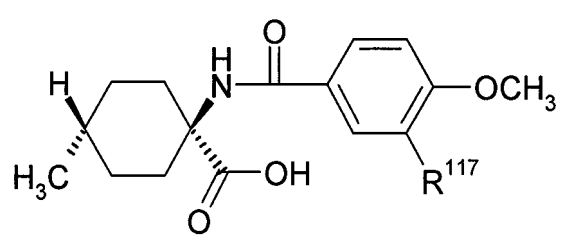
I-14



I-15



I-16



I-17

Tabla 12. Compuestos de las fórmulas I-14, I-15, I-16 y I-17

Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹¹⁴ / R ¹¹⁵ / R ¹¹⁶ / R ¹¹⁷
327 (I-14)	328 (I-15)	329 (I-16)	330 (I-17)	3-trifluorometoxi-fenilo
331 (I-14)	332 (I-15)	333 (I-16)	334 (I-17)	2,3-dicloro-fenilo
335 (I-14)	336 (I-15)	337 (I-16)	338 (I-17)	3,4,5-trifluoro-fenilo
339 (I-14)	340 (I-15)	341 (I-16)	342 (I-17)	3-cloro-5-trifluorometil-fenilo
343 (I-14)	344 (I-15)	345 (I-16)	346 (I-17)	3-trifluorometil-fenilo
347 (I-14)	348 (I-15)	349 (I-16)	350 (I-17)	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo

Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	Ejemplo (fórmula)	R ¹¹⁴ / R ¹¹⁵ / R ¹¹⁶ / R ¹¹⁷
351 (I-14)	352 (I-15)	353 (I-16)	354 (I-17)	3-cloro-4-metoxi-fenilo

Ensayos farmacológicos

5 A) Determinación de la inhibición del receptor Edg-2 por mediciones en una lectora de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR)

10 La inhibición del receptor Edg-2 (receptor LPA₁) por lo compuestos de la invención se cuantificó por el efecto inhibitor sobre la liberación de calcio mediada por LPA en un ensayo de fluorescencia de calcio basado en células mediante el uso de células de ovario de hámster chino (CHO), en las que el receptor Edg-2 humano se sobreexpresó establemente (sistema Flp-In, Invitrogen). Con el fin de efectuar el acoplamiento de la proteína G y dirigir la señalización directa hacia la liberación de Ca²⁺, el receptor sobreexpresado tenía adicionalmente una secuencia C-terminal de 15 una proteína G modificada (G_{αi4q4}) (WO 02/04665). Los cambios en el calcio intracelular se determinaron por medición de fluorescencia con el tinte sensible al calcio fluo-4 (Invitrogen) en una lectora de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Dynamics).

20 Se sembraron células CHO que sobreexpresan establemente el receptor Edg-2 humano (40,000 por pocillo) en placas negras de 96 pocillos con fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Biocoat cellware) aproximadamente 18-24 h antes de los experimentos. Las células se desarrollaron en una incubadora a 37°C, 5% dióxido de carbono y 95% humedad en un medio de cultivo celular basado en medio glutamax F-12 (Gibco, #31765) enriquecido con 1% (vol/vol) 25 penicilina/estreptomicina (PAN, #P06-07100), 10% (vol/vol) suero de ternero fetal

(FCS, PAA, #A15-151) e higromicina B (Invitrogen, #10687-010) 300 mg/l (concentraciones finales).

Antes del experimento FLIPR, las células se cargaron con éster fluo-4 acetoximatílico (fluo-4 AM, Invitrogen, N°F14202) durante 60 min en una incubadora a 37°C, 5% dióxido de carbono y 95% humedad en un tampón de carga de tinte que consistía en solución de sal balanceada de Hanks (HBSS, Invitrogen, N° 14065049) enriquecida con fluo-4 AM a 2 µM (todos los datos expuestos para concentración final), Pluronic® F-127 0,05% (vol/vol) (Invitrogen, N°P-3000MP), HEPES 20 mM (Gibco, N°15630), probenecid 2,5 mM (Sigma, N° P-8761) y albúmina de suero bovino 0,05% (BSA, Sigma, N° A-6003), con ajuste hasta pH 7,5 con hidróxido sódico. Durante la carga de células, se escinde fluo-4 AM por estearasa intracelular, lo que produce el atrapamiento del tinte fluo-4 dentro de las células. La carga se terminó lavando las células en una lavadora de células (Tecan Power washer) tres veces con el tampón especificado anteriormente, pero sin fluo-4 AM ni BSA. Este último tampón se usó también como el tampón en las mediciones posteriores de fluorescencia celular.

Las células cargadas con tinte y lavadas se preincubaron durante aproximadamente 5 min con distintas concentraciones del compuesto de ensayo añadidas como solución en DMSO (0,3% vol/vol concentración final máxima de DMSO), o con DMSO en la respectiva concentración solamente (control positivo). La adición posterior de LPA (18:1, 3-fosfato de 1-oleoil-sn-glicerol; concentración final 100 nM) conduce a la liberación de calcio intracelular de almacenamientos internos que resultan en un gran incremento transitorio de la señal de fluo-4 fluorescencia que se controló durante aproximadamente 3 min. El porcentaje de inhibición causada por el compuesto de ensayo se determinó a partir de la respuesta de fluorescencia máxima después de la adición de LPA a las células preincubadas con el compuesto, según lo comparado con la respuesta de fluorescencia máxima después de la adición de LPA a las células preincubadas con DMSO solamente. Todos los valores de fluorescencia se corrigieron para los valores de fluorescencia iniciales obtenidos con células que fueron preincubadas con DMSO solamente y no fueron tratadas con LPA

(control inicial). Todas las mediciones se realizaron por triplicado. A partir del porcentaje de inhibiciones, se determinó la concentración inhibidora CI_{50} .

Las concentraciones inhibidoras CI_{50} de los distintos compuestos de ejemplo se exponen en la tabla 13, en la que "a" representa una CI_{50} inferior a 0,1 μM , "b" representa una CI_{50} entre 0,1 μM y 1 μM y "c" representa una CI_{50} entre 1 μM y 30 μM .

10

Tabla 13. Concentraciones inhibidoras CI_{50} para inhibición del receptor Edg-2

Ejemplo	IC_{50}
1	b
2	a
3	a
4	b
5	a
6	b
7	a
8	a
9	a
10	a
11	b
12	b
13	a
14	b
15	c
16	a

Ejemplo	IC_{50}
17	a
18	b
19	b
20	a
21	b
22	a
23	b
24	b
25	c
26	a
27	a
28	a
29	a
30	a
31	a
32	c

Ejemplo	IC ₅₀
33	a
34	c
35	c
36	b
37	c
38	b
39	c
40	b
41	a
43	a
44	b
45	b
46	a
47	a
48	c
49	c
50	a
51	a
52	c
53	b
54	a
55	b
56	a
57	a
58	c
59	a
60	b
61	b
62	a
63	a

Ejemplo	IC ₅₀
64	b
65	a
66	b
66	b
67	b
67	c
68	a
69	b
70	a
71	a
72	a
73	c
74	a
75	a
76	a
77	a
78	b
79	a
80	a
81	a
82	a
83	a
84	c
85	a
86	c
87	c
88	a
89	c
90	a
91	a

Ejemplo	IC ₅₀
92	c
93	c
94	b
95	b
103	b
104	b
105	b
106	c
107	a
108	a
113	b
114	b
115	c
116	c
117	c
118	c
119	a
121	b
122	a

Ejemplo	IC ₅₀
123	a
124	b
125	a
126	a
127	a
128	b
129	b
130	a
131	a
132	a
133	a
134	a
299	a
300	a
301	a
302	a
303	a
304	a

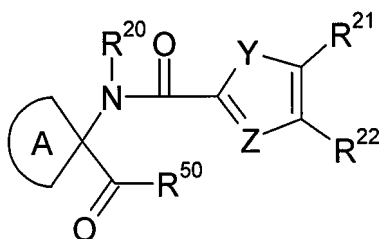
B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora *in vivo*

La actividad farmacológica *in vivo* de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En síntesis, en este modelo, se practica una nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) en ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Después de la cirugía, como también al comienzo de cada una de las semanas siguientes, se administran 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) a las ratas por inyección subcutánea. A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua potable que contiene

1% de cloruro de sodio (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA presentan hipertensión arterial, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis, como también disfunción renal. En el grupo de ensayo (Ensayo UNX/DOCA) y en el grupo placebo (Placebo UNX/DOCA), que consiste en ratas UNX/DOCA aleatorizadas, las
5 ratas se tratan por gavaje oral en dos administraciones a las 6 a.m. y a las 6 p.m. de dosis diarias del compuesto de ensayo (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disuelto en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo de control (control), que consiste en animales que no han sido sometidos a administración de UNX y DOCA, los animales reciben agua potable normal y se
10 tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, se miden la presión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardiaca (HR) de forma no invasiva mediante el método del manguito de cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, se recogen 24 h de orina en jaulas metabólicas. La función endotelial se evalúa en cortes anulares de la aorta torácica, como se describió previamente (W.
15 Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como medida de la hipertrofia y fibrosis de miocardio, se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones resecados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

- 10 en la que
el anillo A es un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 3 miembros a 12 miembros, que comprende 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N, N(R⁰), O, S, S(O) y S(O)₂, y que está saturado o comprende 1 doble enlace, con la condición de que el anillo A no sea un anillo de biciclo[3.1.0]hexano o biciclo[3.2.0]heptano que tiene los grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ en su posición 3, y no sea un anillo de octahidropentaleno, octahidroindeno o decahidroazuleno que tiene los grupos N(R²⁰) y C(O)-R⁵⁰ en su posición 2, donde el anillo A está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en
- 20 halógeno, R¹, R², alquenilo (C₂-C₆), HO-, R¹-O-, fenil-alquil (C₁-C₄)-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, R¹-S(O)_m-, H₂N-, R¹-NH-, R¹-N(R¹)-, R¹-C(O)-NH-, R¹-C(O)-N(R¹)-, R¹-S(O)₂-NH-, R¹-S(O)₂-N(R¹)-, R¹-C(O)-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R¹-NH-S(O)₂-, R¹-N(R¹)-S(O)₂-, F₅S-, NC-, oxo y metileno;
- 25 Y se selecciona entre la serie que consiste en N(R¹⁰), S, O, C(R¹²)=C(R¹³), N=C(R¹⁴) y C(R¹⁵)=N;

Z se selecciona entre la serie que consiste en N y C(R¹⁶);

R⁰ se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹;

- 5 R¹ se elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₄)-;

R² es alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;

10

R¹⁰ se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹¹;

- 15 R¹¹, R³⁰, R³³, R³⁵, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁷ y R⁵⁸ son, independientemente entre sí, un grupo R¹¹, R³⁰, R³³, R³⁵, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁷ y R⁵⁸, elegidos entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₄)- que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁷⁰ iguales o diferentes;

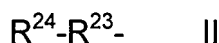
- 20 R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, HO-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, H₂N-, alquil (C₁-C₄)-NH-, alquil (C₁-C₄)-N(alquil (C₁-C₄))- , alquil (C₁-C₄)-C(O)- y NC-, o R₁₃ o R₁₄, junto con uno de los grupos R²¹ y R²² que no es el grupo de la fórmula II, forma una cadena que consiste en 3 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en N(R¹⁷), O y S, pero dos miembros hetero de cadena no pueden estar presentes en posiciones adyacentes, y los otros miembros de cadena son grupos C(R¹⁸)(R¹⁸) iguales o diferentes;
- 25

- 30 R¹⁷ y R²⁵ se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R^{18} , independientemente de cualquier otro grupo R^{18} , se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), o dos de los grupos R^{18} unidos al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono que los tiene, forma un anillo cicloalcano de 3 miembros a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{20} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

uno de los grupos R^{21} y R^{22} es un grupo de la fórmula II



y el otro de los grupos R^{21} y R^{22} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30} , $HO-$, $R^{30}-O-$, $R^{30}-C(O)-O-$, $R^{30}-S(O)_2-O-$, $R^{30}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{30}-NH-$, $R^{30}-N(R^{30})-$, $R^{30}-C(O)-NH-$, $R^{30}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{30}-S(O)_2-NH-$, $R^{30}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{30}-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^{30}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{30}-NH-C(O)-$, $R^{30}-N(R^{30})-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{30}-NH-S(O)_2-$, $R^{30}-N(R^{30})-S(O)_2-$, $NC-$, O_2N- y Het^1 , o junto con R^{13} o R^{14} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} y R^{14} ;

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de cadena de los que 0, 1 ó 2 miembros de cadena son miembros hetero de cadena iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, pero dos miembros hetero de cadena pueden estar presentes en posiciones adyacentes sólo si uno de ellos se elige entre la serie que consiste en $S(O)$ y $S(O)_2$ y el otro se elige entre la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes;

R^{24} es un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que está saturado y contiene 0 ó 1 miembros hetero del anillo, o está insaturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros hetero del anillo iguales o diferentes, donde los miembros hetero del anillo se eligen entre la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y donde

- el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R^{33} , oxetanilo, $HO-$, $R^{33}-O-$, $R^{33}-C(O)-O-$, $R^{33}-S(O)_2-O-$, $R^{33}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{33}-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-$
- 5 $N(R^{71})-$, $H_2N-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-NH-$, $H_2N-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-C(O)-$, $HO-C(O)-$, $R^{33}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{33}-NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$, $H_2N-S(O)_2-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-$, $NC-$, O_2N- y oxo;
- 10 R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y $HO-$, o dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} , junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros de
- 15 anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N , $N(R^{34})$, O , S , $S(O)$ y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);
- 20 R^{32} y R^{34} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} , $R^{35}-S(O)_2-$, $R^{35}-C(O)-$, $R^{35}-O-C(O)-$ y fenilo;
- R^{50} se selecciona entre la serie que consiste en $R^{51}-O-$ y $R^{52}-N(R^{53})-$;
- 25 R^{51} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{54} ;
- R^{52} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{55} , $NC-$ y $R^{56}-S(O)_2-$;
- R^{53} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{57} ;
- 30 R^{56} se selecciona entre la serie que consiste en R^{58} y fenilo;

R⁶⁰, independientemente de cualquier otro grupo R⁶⁰, se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

5 R⁷⁰ se elige entre la serie que consiste en HO-, R⁷¹-O-, R⁷¹-C(O)-O-, R⁷¹-S(O)_m-, H₂N-, R⁷¹-NH-, R⁷¹-N(R⁷¹)-, R⁷¹-C(O)-NH-, R⁷¹-C(O)-N(R⁷¹)-, R⁷¹-S(O)₂-NH-, R⁷¹-S(O)₂-N(R⁷¹)-, HO-C(O)-, R⁷¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R⁷¹-NH-C(O)-, R⁷¹-N(R⁷¹)-C(O)-, H₂N-S(O)₂-, R⁷¹-NH-S(O)₂-, R⁷¹-N(R⁷¹)-S(O)₂- y oxo;

10 R⁷¹, independientemente de cualquier otro grupo R⁷¹, se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄) y cicloalquil (C₃-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-;

15 Het₁ es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R⁶⁰), O, S, S(O) y S(O)², donde el anillo está saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

20 m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

25 fenilo, independientemente de cualquier otro grupo fenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y NC-, a menos que se especifique lo contrario;

30 cicloalquilo, independientemente de cualquier otro grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C₁-C₄);

alquilo, alquenilo y alquinilo, independientemente del grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, alquenilo y alquinilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

- 5 con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea ácido 1-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-furan-2-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico, ácido 1-[(2',3-dicloro-bifenil-4-carbonil)-amino]-cicloheptanocarboxílico, éster metílico del ácido 1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoilamino]-ciclopentanocarboxílico, éster etílico del ácido 1-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico o ácido 1-[2-cloro-4-(3-hidroxibencilcarbamoil)-benzoilamino]-ciclopropanocarboxílico.

- 15 2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo monocíclico de 3 miembros a 8 miembros que comprende 0 ó 1 miembros hetero de anillo elegidos entre la serie que consiste en O, S, S(O) y S(O)₂, y que está saturado, donde el anillo A está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R¹, R², alquenilo (C₂-C₆), HO-, R¹-O-, fenil-alquil (C₁-C₄)-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)- y oxo.

- 30 3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el anillo A es un anillo de ciclohexano o un anillo de cicloheptano que

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, R¹, R², alquenilo (C₂-C₆), HO-, R¹-O-, fenil-alkuil (C₁-C₄)-O-, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O-, HO-C(O)-, R¹-O-C(O)-, H₂N-C(O)-, R¹-NH-C(O)-, R¹-N(R¹)-C(O)- y oxo.

5
4. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

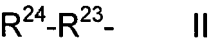
10 Y se elige entre la serie que consiste en C(R¹²)=C(R¹³) y C(R¹⁵)=N;

Z es C(R¹⁶).

15 5. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R²¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alkuido (C₁-C₄), HO-alkuil (C₁-C₄)-, alkuid (C₁-C₄)-O-(C₁-C₄)-alkuid-, alkuid (C₁-C₄)-O-, HO-alkuid (C₁-C₄)-O-,
20 , alkuid (C₁-C₄)-O-alkuid (C₁-C₄)-O-, alkuid (C₁-C₄)-S(O)_m-, alkuid (C₁-C₄)-C(O)-, NC- y Het¹, o junto con R¹³ o R¹⁴ forma una cadena como se ha especificado en la definición de R¹³ y R¹⁴;

25 R²² es un grupo de la fórmula II



30 R²³ es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero seleccionados de la serie que consiste en N(R²⁵), O, S, S(O) y S(O)₂, y los otros miembros de cadena son grupos C(R²⁶)(R²⁶) iguales o diferentes.

6. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

- 5 R^{24} es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde los anillos están saturados y contienen 0 ó 1 miembro hetero del anillo, o están insaturados y contienen 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$, y donde los anillos están opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del
- 10 anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, R^{33} , oxetanilo, $HO-$, $R^{33}-O-$, $R^{33}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{33}-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-C(O)-N(R^{71})-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-N(R^{71})-$, $H_2N-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-NH-$, $H_2N-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-NH-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-N(R^{71})-$, $HO-C(O)-$, $R^{33}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{33}-NH-C(O)-$,
- 15 $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$, $NC-$ y oxo;

R^{32} se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} , $R^{35}-C(O)-$, $R^{35}-O-C(O)-$ y fenilo.

- 20 7. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
- el anillo A es un anillo de ciclohexano o un anillo de cicloheptano que está
- 25 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y se elige entre la serie que consiste en $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

30

Z es $C(R^{16})$;

R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4); o R^{13} forma, junto con R^{21} , una cadena que se elige entre la serie que consiste en $-O-C(R^{18})(R^{18})-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-O-C(R^{18})(R^{18})-C(R^{18})(R^{18})-O-$;

5

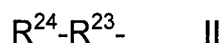
R^{18} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno o flúor;

R^{21} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), HO-alquil (C_1 - C_4)-, alquil (C_1 - C_4)-O-, alquil (C_1 - C_4)-C(O)-, alquil (C_1 - C_4)-O-alquil (C_1 - C_4)-, HO-alquil (C_1 - C_4)-O-, alquil (C_1 - C_4)-O-alquil (C_1 - C_4)-O-, NC- y oxetanilo, o junto con R^{13} forma una cadena como se ha especificado en la definición de R^{13} ;

10

R^{22} es un grupo de la fórmula II

15



20

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los que 0 ó 1 miembros de cadena son miembros hetero de cadena elegidos entre la serie que consiste en O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ iguales o diferentes;

25

R^{24} es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre la serie que consiste en halógeno, R^{33} , oxetanilo, HO-, $R^{33}-O-$, $R^{33}-S(O)_m-$, H_2N- , $R^{33}-NH-$, $R^{33}-N(R^{33})-$, $R^{33}-C(O)-NH-$, $R^{33}-S(O)_2-NH-$, HO-C(O)-, $R^{33}-O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $R^{33}-NH-C(O)-$, $R^{33}-N(R^{33})-C(O)-$ y NC-;

30

R^{26} , independientemente de cualquier otro grupo R^{26} , se selecciona entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1 - C_4), o dos de los grupos R^{26} que están unidos al mismo átomo de carbono en la cadena, junto con el átomo de carbono que los tiene, forman un anillo de ciclopropano o un anillo de oxetano;

R^{33} , independientemente de cualquier otro grupo R^{33} , se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_1-C_2)-, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} iguales o diferentes;

5

R^{50} se elige entre la serie que consiste en $R^{51}O-$ y $R^{52}(R^{53})N-$;

R^{51} , R^{52} y R^{53} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

10

R^{70} se selecciona entre la serie que consiste en $HO-$ y $R^{71}O-$;

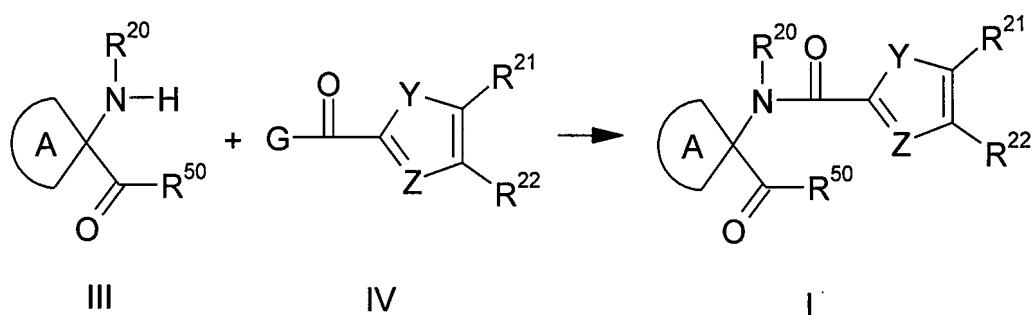
R^{71} es alquilo (C_1-C_4);

15 m , independientemente de cualquier otro número m , es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0 y 2;

cicloalquilo, independientemente de cualquier otro grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

alquilo, independientemente de cualquier otro grupo alquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, está opcionalmente sustituido con uno o
25 más sustituyentes flúor.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer
30 reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV,



donde el anillo A y los grupos Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ en los compuestos de las fórmulas III y IV se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales adicionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor, y el grupo G en el compuesto de la fórmula IV es HO-, alquil (C₁-C₄)-O- o halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como producto farmacéutico.

10. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación de miocardio, remodelación vascular, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis, trombosis, trastornos de permeabilidad vascular, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoidea, artrosis, enfermedades renales, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de distrés respiratorio agudo,

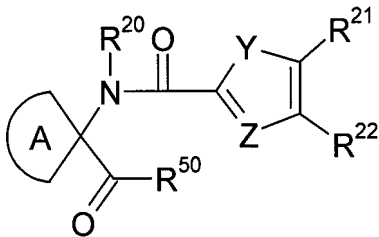
enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, tumores, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, dermatopatías fibrosantes, psoriasis, dolor, prurito, isquemia retinal/daño de
5 reperfusión, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos cerebrales, trastornos nerviosos periféricos, trastornos endocrinos, hipertiroidismo, trastornos de cicatrización o trastornos de cicatrización de heridas, o para cardioprotección o renoprotección.

Resumen

DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO CÍCLICO SUSTITUIDOS CON ACILAMINO
Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

5

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



I

10 en la que A, Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Específicamente, son inhibidores del receptor del gen de diferenciación endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que se activa por el ácido lisofosfatídico (LPA) y también se denomina receptor LPA₁, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales
15 como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/055035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/16 C07D305/04 C07D309/08 C07D335/14 C07D317/06
C07C235/54 A61K31/085

ADD.

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)

C07D C07C A61K

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/000409 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; HACHTEL STEPHANIE [DE]; DEDIO JUERGEN [DE]; DEFOS) 3 January 2008 (2008-01-03) the whole document	1-12
X	EP 1 972 615 A1 (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD [JP]) 24 September 2008 (2008-09-24) Compounds listed in separate sheet	1-7,9-12
A	WO 2006/044775 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; SMITH ROGER [US]; O'CONNOR STEPHEN J) 27 April 2006 (2006-04-27) the whole document	1-12
A	WO 2004/052921 A1 (AXYS PHARM INC [US]; GRAUPE MICHAEL [US]; LAU AGNES J [US]; LINK JOHN) 24 June 2004 (2004-06-24) the whole document	1-12
----- -/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

29 November 2010

Date of mailing of the international search report

07/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hacking, Michiel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/055035

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 358 960 B1 (SENOKUCHI KAZUHIKO [JP] ET AL) 19 March 2002 (2002-03-19) examples 40(16), 41(18), 42(2) -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/055035

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008000409	A1	03-01-2008	AR 061647 A1	10-09-2008
			AU 2007264114 A1	03-01-2008
			CA 2656150 A1	03-01-2008
			CN 101478962 A	08-07-2009
			EP 2040688 A1	01-04-2009
			JP 2009541382 T	26-11-2009
			KR 20090023645 A	05-03-2009
			US 2009227625 A1	10-09-2009
EP 1972615	A1	24-09-2008	AU 2007205579 A1	19-07-2007
			CA 2635787 A1	19-07-2007
			JP 4047365 B2	13-02-2008
			JP 2007210997 A	23-08-2007
			WO 2007080885 A1	19-07-2007
			KR 20080108084 A	11-12-2008
			US 2009156805 A1	18-06-2009
WO 2006044775	A2	27-04-2006	AU 2005295453 A1	27-04-2006
			BR PI0516483 A	02-09-2008
			CA 2583784 A1	27-04-2006
			CN 101087769 A	12-12-2007
			EA 200700851 A1	28-12-2007
			EC SP077397 A	30-05-2007
			EP 1805156 A2	11-07-2007
			JP 2008516978 T	22-05-2008
			KR 20070063546 A	19-06-2007
			US 2007265298 A1	15-11-2007
			ZA 200703002 A	27-08-2008
WO 2004052921	A1	24-06-2004	AU 2003298740 A1	30-06-2004
			CA 2506114 A1	24-06-2004
			EP 1569954 A1	07-09-2005
US 6358960	B1	19-03-2002	AU 2300699 A	30-08-1999
			EP 1078917 A1	28-02-2001
			WO 9941231 A1	19-08-1999
			ZA 9901273 A	25-08-1999

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
LIN, Jiang
Sanofi-aventis U.S. Inc.
1041 Route 202-206
Mail Code: BWD-303A
Bridgewater, New Jersey 08807
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 June 2011 (14.06.2011)	
Applicant's or agent's file reference DE2009-201WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/055035	International filing date (day/month/year) 02 November 2010 (02.11.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address uspatent.e-filing@sanofi-aventis.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address uspatent.e-filing@sanofi-aventis.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ben Ghachem Riadh
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 04



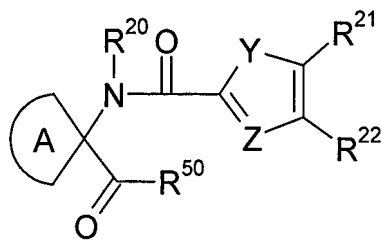
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 213/016
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	SANOFI
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		09290831.8		02/11/2009	EP
		61/319,619		31/03/2010	US
				(72) Inventor(es)	JOSEF PERNERSTORFER Y OTROS
				(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 02/06/2012				
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				
	Fecha de presentación de la solicitud: 02/11/2010				
	No. de solicitud PCT/US2010/055035				
				(87)	Publicación internacional
				Fecha:	05/05/2011
				N° publicación:	WO 2011/053948 A1
(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO CÍCLICO SUSTITUIDOS CON ACILAMINO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS					

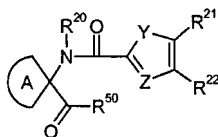
Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



1

en la que A, Y, Z, R²⁰ a R²² y R⁵⁰ tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Específicamente, son inhibidores del receptor del gen de diferenciación endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que se activa por el ácido lisofosfatídico (LPA) y también se denomina receptor LPA₁, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



(13)

Sobre
con
Artes

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia



No. 12-071019- -00000-0000

Fecha: 2012-05-02 12:12:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

PA

LISTA DE CHEQUEO
ÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

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 INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

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

☐