

COMPUESTOS AROMÁTICOS Y USOS FARMACÉUTICOS DE LOS MISMOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos
5 aromáticos sustituidos, a procesos para su preparación, a las
composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso para
el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones en sujetos
que lo necesiten.

Antecedentes de la Invención

10 La creciente epidemia mundial de obesidad y sus
comorbilidades, por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2 e
hiperlipidemia, está imponiendo una enorme carga tanto a la
salud pública (mortalidad y morbilidad) como a los recursos de
salud pública disponibles necesarios para tratar estas
15 afecciones.

Los fármacos actuales que tratan la hiperlipidemia
(por ejemplo, las estatinas, ácidos grasos omega-3,
fibratos) tienen principalmente efectos neutrales sobre el
control glucémico, mientras que los fármacos dirigidos al
20 control glucémico, por ejemplo, la insulina,
tiazolidindionas (TZD), tienen efectos adversos sobre el
peso corporal y (para TZD) otros efectos secundarios no
deseados que restringen su uso.

Además de la hiperlipidemia y la diabetes tipo 2, se
25 ha producido un marcado aumento en la prevalencia de la

enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). La NAFLD se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más común en las poblaciones occidentales en relación con las epidemias de obesidad y diabetes tipo 2. Se espera que la prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), una forma de NAFLD que se asocia con inflamación hepática y abombamiento de hepatocitos, aumente en un 63% entre 2015 y 2030 en los Estados Unidos de América (Estes, *Hepatology*, 2018; 67(1): 123-133), donde se espera que la NASH se convierta en la principal causa de trasplante de hígado para 2020. Dado que la fibrosis hepática, pero no la inflamación, se asocia con la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con NASH, los fármacos que previenen la progresión/inducen la regresión de la fibrosis también son un foco de investigación biomédica.

El desarrollo de nuevos compuestos que se dirijan simultáneamente tanto a la hiperlipidemia como al control glucémico, sin los efectos secundarios adversos (por ejemplo, aumento de peso) típicamente asociados con los fármacos sensibilizantes a la insulina, es por lo tanto un objetivo deseable. Tales compuestos serían incluso más atractivos si además pudieran prevenir la progresión/revertir la fibrosis hepática y reducir la esteatosis hepática. La presente invención aborda estas necesidades de nuevos métodos de tratamiento, compuestos y composiciones farmacéuticas.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) o las sales, solvatos, solvatos de tales sales farmacéuticamente aceptables, o los profármacos de los mismos,
5 composiciones farmacéuticas de estos compuestos, a los procesos para su preparación y el uso de estos compuestos o composiciones farmacéuticas en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones.

Los aspectos preferidos de la invención se refieren
10 a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2). Otros aspectos de la invención se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1). Otros aspectos de la invención se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (3). Otros aspectos de la invención se
15 refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (4). Aún otros aspectos de la invención se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (5).

Los aspectos de la invención se refieren a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I)
20 descritos por cualquiera de los grupos (1), (2), (3), (4) o (5). Las sales se pueden seleccionar entre sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los aspectos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I)
25 descritos por cualquiera de los grupos (1), (2), (3), (4) o

(5). Los aspectos preferidos de la invención se refieren a composiciones farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2).

Los aspectos de la invención se refieren al uso de
5 los compuestos de la fórmula (I) o las sales, solvatos, solvatos de tales sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, o de las composiciones farmacéuticas de estos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con enfermedades metabólicas y
10 enfermedades hepáticas. Además, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos para su uso en el:

- tratamiento de la inflamación hepática;
- aumentar la tolerancia a la glucosa y/o reducir
15 los niveles de glucosa posprandial;
- reducir los niveles de glucosa en sangre en ayunas;
- reducir los niveles de insulina plasmática, incluida la reducción de los niveles de insulina plasmática en ayunas;
- 20 • tratar una afección diabética como la diabetes tipo 2;
- reducir los triglicéridos plasmáticos y/o el colesterol total;
- tratamiento del aumento de peso corporal;
- 25 • tratar un síndrome metabólico;

- tratar una condición dislipidémica, como hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia;

- tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, incluida la esteatohepatitis no alcohólica;

5 • tratar profilácticamente o reducir el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en la esteatohepatitis no alcohólica;

- tratar profilácticamente o reducir el desarrollo de esteatosis o reducir la esteatosis hepática;

10 • tratamiento de la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral (PNALD);

- tratamiento de la colangitis esclerosante; y

- tratamiento de trastornos biliares hepáticos.

La presente invención también se refiere a métodos
15 para el tratamiento de las afecciones enumeradas anteriormente, que comprenden administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o las sales, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, o
20 composiciones farmacéuticas de estos compuestos.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Efectos del compuesto B y el compuesto A sobre la glucosa en sangre posprandial en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 2. Efectos del tratamiento de 4 semanas con
25 el compuesto B y el compuesto A sobre la glucosa en sangre

posprandial en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 3. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la insulina en ayunas en ratones *ob/ob* AMLN.

5 Figura 4. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la glucosa en sangre en ayunas en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 5. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen de
10 colágeno 1a1 hepático en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 6. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto sobre la expresión del gen hepático Slc10a2 en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 7. Efectos del tratamiento de 4 semanas con
15 el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen Slc51b hepático en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 8. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen hepático ABCC2 en ratones *ob/ob* AMLN.

20 Figura 9. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen CYP7A1 hepático en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 10. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen CD68
25 hepático en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 11. Efectos del tratamiento de 4 semanas con compuesto B y compuesto A y pioglitazona sobre el peso corporal relativo en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 12. Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A sobre la expresión del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLr) hepático en ratones *ob/ob* AMLN.

Figura 13. Efectos de 19 días de una dieta de nutrición parenteral oral (PN) combinada con triglicéridos de cadena media (MCT) o el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6.

Figuras 14A y 14B. Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con MCT, Omegaven®, el compuesto A o el compuesto B, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6, las células del hígado de ratón teñidas con hemotoxilina y eosina (H&E) aumentadas 400x para: (Figura 14A) control de dieta de pienso; y (Figura 14B) ratones alimentados con PN a los que se les administró solución salina mediante sonda orogástrica. Las flechas indican la acumulación de lípidos.

Figuras 15A y 15B. Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con MCT, Omegaven®, el compuesto A o el compuesto B, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6, las células

de hígado de ratón teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) aumentadas 400x para: (Figura 15A) ratones alimentados con PN a los que se les administraron triglicéridos de cadena media (MCT) mediante sonda orogástrica; y (Figura 15B) ratones alimentados con PN a los que se les administró Omegaven® mediante sonda orogástrica. Las flechas indican la acumulación de lípidos.

Figuras 16A y 16B. Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con MCT, Omegaven®, el compuesto A o el compuesto B, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Se ampliaron 400x secciones de hígado de ratón teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) para: (Figura 16A) ratones alimentados con PN tratados con 0.3 mmol del compuesto A mediante sonda orogástrica; y (Figura 16B) ratones alimentados con PN tratados con 0.6 mmol del compuesto A mediante sonda orogástrica. Las flechas indican la acumulación de lípidos.

Figuras 17A y 17B. Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con MCT, Omegaven®, el compuesto A o el compuesto B, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Se ampliaron 400x secciones de hígado de ratón teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) para: (Figura 17A) ratones alimentados con PN tratados con 0.3 mmol del compuesto B mediante sonda orogástrica; y (Figura 17B) ratones alimentados con PN tratados

con 0.6 mmol del compuesto B mediante sonda orogástrica. Las flechas indican la acumulación de lípidos.

Figuras 18A-18C. Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con MCT, Omegaven®, el compuesto A o el
5 compuesto B, en comparación con el control de dieta de pienso, en ratones C57BL/6 sobre: (Figura 18A) masa corporal; y (Figura 18B) hígado/masa corporal; y (Figura 18C) bazo/masa corporal.

Figuras 19A-19G. Masa corporal de ratones C57BL/6 durante 19 días para: (Figura 19A) dieta alimentada con pienso;
10 (Figura 19B) dieta PN combinada con solución salina administrada por vía intravenosa y sonda nasogástrica de MCT; (Figura 19C) dieta PN combinada con Intralipid® administrado por vía intravenosa y sonda nasogástrica de MCT; (Figura 19D) Dieta PN combinada con Omegaven® administrado por vía
15 intravenosa y sonda nasogástrica de MCT; (Figura 19E) Dieta PN combinada con solución salina administrada por vía intravenosa y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A; (Figura 19F) dieta PN combinada con Intralipid® administrado por vía intravenosa y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A; y
20 (Figura 19G) dieta PN combinada con Omegaven® administrado por vía intravenosa y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A.

Figuras 20A y 20B. Efectos sobre ratones C57BL/6 alimentados con PN combinados con solución salina administrada
25 por vía intravenosa, Intralipid® u Omegaven® y MCT o el

compuesto A administrado por sonda orogástrica durante 19 días para: (Figura 20A) cambio porcentual en la masa corporal; y (Figura 20B) masa hepática normalizada.

Figuras 21A y 21B. Efectos sobre ratones C57BL/6 alimentados con PN combinados con solución salina administrada por vía intravenosa, Intralipid® u Omegaven® y MCT o el compuesto A administrado por sonda orogástrica durante 19 días para: (Figura 21A) masa renal normalizada; y (Figura 21B) masa del bazo normalizada.

Figuras 22A y 22B. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con hemotoxilina y eosina (H&E) se ampliaron 400x para: (Figura 22A) control de dieta de pienso; y (Figura 22B) dieta PN combinada con solución salina intravenosa y sonda orogástrica de MCT.

Figuras 23A y 23B. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con hemotoxilina y eosina (H&E) se ampliaron

400x para: (Figura 23A) dieta de PN combinada con Intralipid® intravenoso y sonda orogástrica de MCT; y (Figura 23B) dieta PN combinada con Omegaven® intravenoso y sonda nasogástrica de MCT.

5 Figuras 24A y 24B. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis
10 hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con hemotoxilina y eosina (H&E) se ampliaron 400x para: (Figura 24A) dieta PN combinada con una solución salina intravenosa y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A; y (Figura 24B) dieta PN combinada
15 con Intralipid® intravenoso y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A.

 Figura 25. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o
20 el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con hemotoxilina y eosina (H&E) se ampliaron 400x para la dieta PN combinada con Omegaven® intravenoso y sonda orogástrica de 0.6 mmol del
25 compuesto A.

Figuras 26A y 26B. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con rojo aceitoso 0 se ampliaron 400x para: (Figura 26A) control de dieta de pienso; y (Figura 26B) dieta PN combinada con solución salina intravenosa y sonda orogástrica de MCT.

Figuras 27A y 27B. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con rojo aceitoso 0 se ampliaron 400x para: (Figura 27A) dieta PN combinada con Intralipid® intravenoso y sonda orogástrica de MCT; y (Figura 27B) dieta PN combinada con Omegaven® intravenoso y sonda nasogástrica de MCT.

Figuras 28A y 28B. Efectos de una dieta PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, en comparación con el control de la dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones de hígado de ratón teñidas con rojo aceitoso 0 se ampliaron 400x para:

(Figuras 28A) dieta PN combinada con solución salina intravenosa y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A; y (Figuras 28B) dieta PN combinada con Intralipid® intravenoso y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A.

5 Figura 29. Efectos de una dieta de PN oral con solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o compuesto A, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6. Las secciones
10 de hígado de ratón teñidas con rojo aceitoso 0 se ampliaron 400x para: dieta PN combinada con Omegaven® intravenoso y sonda orogástrica de 0.6 mmol del compuesto A.

 Figura 30. Cuantificación histológica del rojo aceitoso 0 para la dieta oral de PN con solución salina
15 intravenosa, Intralipid® u Omegaven®, combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, en comparación con el control de dieta de pienso, sobre esteatosis hepática en ratones C57BL/6 para: (30A) dieta del pienso.

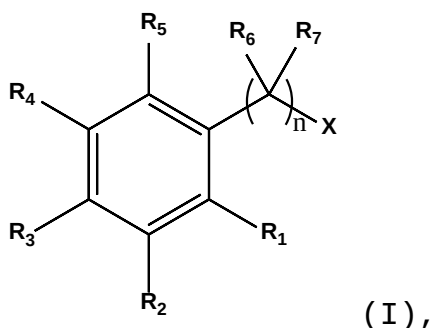
 Figura 31. Efectos del compuesto A, el compuesto C y
20 los compuestos de referencia (referencia 1 y referencia 2) sobre los niveles de triglicéridos durante 4 semanas en ratones APOE*3Leiden.

Descripción Detallada de la Invención

Compuestos de la invención

25 La presente descripción se refiere a compuestos

aromáticos de la fórmula general (I):



Grupo 1

Por ejemplo, la presente descripción se refiere a compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1), en los que:

- R₁ es un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R₈, un grupo OR₈, un grupo S(O)_nR₈ o un grupo NR₈R₉, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

- R₂, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

- R₅ es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un

grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son
 5 heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

• R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen
 10 independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6, en el que R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano;

• R8 es un grupo alquilo de C1-C11, un grupo
 15 hidroxialquilo de C2-C11, un grupo haloalquilo de C2-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son
 20 heteroátomos, un grupo haloalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

• R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C11;

25 • R10 es un grupo alquilo de C3-C11, un grupo

hidroxialquilo de C3-C11, un grupo haloalquilo de C3-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalqueno de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquino de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

- R11 es un grupo alquilo de C1-C4;
- 10 • R12 y R13 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C4;
- X es un hidroximetilo o ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un carboxilato, tal como un éster carboxílico, un glicérido, un anhídrido, una carboxamida o un fosfolípido o un profármaco del mismo;
- 15 • Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NR12R13;
- m es 3 o 4; y
- n es 0, 1 o 2;
- 20 o una sal, solvato, solvato de tal sal aceptable farmacéuticamente o profármaco del mismo.

Grupo 2

La presente descripción también se refiere a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2), en donde:

• R1 es un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene
5 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo
10 S(O)nR8 o un grupo NR8R9, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

• R2 es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene
15 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo
20 S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

• R3, R4 son iguales o diferentes y pueden elegirse entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

• R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12,
25 un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que

tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo
 5 haloalquenilo de C3-C12 tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(0)R8, un grupo OR8, un grupo S(0)nR8 o un grupo NR8R9, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

• con la condición de que si R1 es un grupo OR11 y
 10 R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo NR12R13, entonces R2 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o grupo alquilo de C4-C6-Y-;

15 • R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6, en el que R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano;

20 • R8 es un grupo alquilo de C1-C11, un grupo hidroxialquilo de C2-C11, un grupo haloalquilo de C2-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3
 25 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son

heteroátomos, un grupo haloalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

• R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C11;

• R10 es un grupo alquilo de C3-C11, un grupo hidroxialquilo de C3-C11, un grupo haloalquilo de C3-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

• R11 es un grupo alquilo de C1-C4;

• R12 y R13 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C4;

• X es un hidroximetilo o ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un carboxilato, tal como un éster carboxílico, un glicérido, un anhídrido, una carboxamida o un fosfolípido o un profármaco del mismo;

• Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NR₁₂R₁₃;

• m es 3 o 4; y

• n es 0, 1 o 2;

o una sal, solvato, solvato de tal sal aceptable farmacéuticamente o profármaco del mismo.

Grupo 3

La presente descripción también se refiere a
5 compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (3), en donde:

- R1 es un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4
10 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3
15 triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo S(O)nR8 o un grupo NR8R9, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

- R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno,

- 20 • R3 es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3
25 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son

heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3
dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3
triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo
S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

5 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12,
un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que
tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos,
un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un
10 grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12
átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo
haloalquenilo de C3-C12 tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo
alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo
C(O)R8, un grupo OR8, un grupo S(O)nR8 o un grupo NR8R9, un
15 grupo fenilo o un grupo bencilo;

 • con la condición de que si R1 es un grupo
haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo SR11 o un
grupo NR12R13 y R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo OR11,
entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo
20 de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de
C4-C6-Y-;

 • con la condición de que si R1 es un grupo OR11 y
R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo, un grupo
alquilo de C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo
25 NR12R13, entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo

alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6-Y-;

• R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6, en el que R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano;

• R8 es un grupo alquilo de C1-C11, un grupo hidroxialquilo de C2-C11, un grupo haloalquilo de C2-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

• R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C11;

• R10 es un grupo alquilo de C3-C11, un grupo hidroxialquilo de C3-C11, un grupo haloalquilo de C3-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C11 que tiene 1-3

dobles enlaces, o un grupo alquínilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

- R11 es un grupo alquilo de C1-C4;
- R12 y R13 se eligen independientemente entre un
5 átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C4;
- X es un hidroximetilo o ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un carboxilato, tal como un éster carboxílico, un glicérido, un anhídrido, una carboxamida o un fosfolípido, o un profármaco del mismo;
- 10 • Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NR12R13;
- m es 3 o 4; y
- n es 0, 1 o 2;
- o una sal, solvato, solvato de tal sal aceptable
15 farmacéuticamente o profármaco del mismo.

Grupo 4

La presente descripción también se refiere a compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (4), en donde:

- 20 • R1 es un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquénilo de C3-C12 que tiene 1-3
dobles enlaces, un grupo heteroalquénilo que tiene 1-3
25 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son

heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 que tiene 1-3
dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3
triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo
S(O)nR8 o un grupo NR8R9, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

5 • R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen
independientemente entre un átomo de hidrógeno y un átomo de
halógeno;

 • R4 es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo
hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un
10 grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4
átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene
1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3
dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son
heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3
15 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3
triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo
S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12,
20 un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que
tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos,
un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un
grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12
átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo
25 haloalquenilo de C3-C12 tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo

alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo S(O)nR8 o un grupo NR8R9, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

• con la condición de que si R1 es un grupo haloalquilo, un grupo alquilo C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo NR12R13 y R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo OR11, entonces R4 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o grupo alquilo de C4-C6-Y-;

• R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6, en el que R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano;

• R8 es un grupo alquilo de C1-C11, un grupo hidroxialquilo de C2-C11, un grupo haloalquilo de C2-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

• R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C11;

- R10 es un grupo alquilo de C3-C11, un grupo hidroxialquilo de C3-C11, un grupo haloalquilo de C3-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene

5 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;
- 10 • R11 es un grupo alquilo de C1-C4;

• R12 y R13 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C4;

• X es un hidroximetilo o ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un carboxilato,

15 tal como un éster carboxílico, un glicérido, un anhídrido, una carboxamida o un fosfolípido o un profármaco del mismo;

• Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NR12R13;

• m es 3 o 4; y

20 • n es 0, 1 o 2;

o una sal, solvato, solvato de tal sal aceptable farmacéuticamente o profármaco del mismo.

Grupo 5

La presente descripción también se refiere a

25 compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (5), en

donde:

- R1 es un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4
5 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3
10 triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo S(O)nR8, un grupo NR8R9 o un grupo fenilo,

- R2 es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4
15 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3
20 triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

- R3 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

- R4 es un grupo alquilo de C4-C12, un grupo hidroxialquilo de C4-C12, un grupo haloalquilo de C4-C12, un
25 grupo heteroalquilo que tiene 4-12 átomos de los cuales 1-4

átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R10, un grupo OR10, un grupo S(O)nR10 o un grupo NR9R10;

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo haloalquilo de C1-C12, un grupo heteroalquilo que tiene 3-12 átomos de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C12 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-12 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C12 tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C3-C12 que tiene 1-3 triples enlaces, un grupo C(O)R8, un grupo OR8, un grupo S(O)nR8, un grupo NR8R9 o un grupo fenilo;

- R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6, en el que R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano;

- R8 es un grupo alquilo de C1-C11, un grupo hidroxialquilo de C2-C11, un grupo haloalquilo de C2-C11, un

grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

- R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C11;

10 • R10 es un grupo alquilo de C3-C11, un grupo hidroxialquilo de C3-C11, un grupo haloalquilo de C3-C11, un grupo heteroalquilo que tiene 4-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-3 dobles enlaces y 5-11 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C3-C11 que tiene 1-3 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C11 que tiene 1-3 triples enlaces;

- R11 es un grupo alquilo de C1-C4;

20 • R12 y R13 se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C4;

- X es un hidroximetilo o ácido carboxílico o un derivado del mismo, en el que el derivado es un carboxilato, tal como un éster carboxílico, un glicérido; un anhídrido, una carboxamida o un fosfolípido o un profármaco de los mismos;

25

- Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo NR₁₂R₁₃;

- m es 3 o 4; y

- n es 0, 1 o 2;

5 o una sal, solvato, solvato de tal sal aceptable farmacéuticamente o profármaco del mismo.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos de la fórmula general (I) se describen mediante las siguientes modalidades de compuestos de los grupos (I), (II), (III), (IV)
10 o (V).

Grupo 1

En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1):

- R₁ es un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo
15 hidroxialquilo de C₁-C₄, un grupo haloalquilo de C₁-C₄, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(=O)R₁₁, un grupo OR₁₁, un grupo S(=O)_nR₁₁, un grupo NR₉R₁₁, un grupo fenilo o un grupo bencilo;
y

- R₅ es un grupo alquilo de C₄-C₉, un grupo
20 hidroxialquilo de C₄-C₉, un grupo haloalquilo de C₄-C₉, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C₄-C₉ que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2
25 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son

heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo S(O)nR14 o un grupo NR9R14,

5 donde

• R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene
10 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 2

15 En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2):

• R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo
20 es un heteroátomo, un grupo C(O)R11, un grupo OR11, un grupo S(O)nR11 o un grupo NR9R11, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

• R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3
25 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene

1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2
 5 triples enlaces, un grupo C(0)R14, un grupo OR14, un grupo S(0)nR14 o un grupo NR9R14; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene
 10 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(0)R11, un grupo OR11, un grupo S(0)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o grupo bencilo;

- con la condición de que si R1 es un grupo OR11 y R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo, un grupo
 15 alquilo de C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo NR12R13, entonces R2 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o grupo alquilo de C4-C6-Y-;

donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo
 20 hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble
 25 enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo,

un grupo haloalquénilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces,
o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 3

En algunas modalidades, para los compuestos de la
5 fórmula (I) descritos por el grupo (3):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(O)R11, un grupo OR11, un grupo
10 S(O)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o un grupo bencilo;

- R3 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquénilo de C4-C9 que tiene
15 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquénilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquénilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo
20 S(O)nR14 o un grupo NR9R14; y

y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene
25 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo

C(0)R11, un grupo OR11, un grupo S(0)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o grupo bencilo;

• con la condición de que si R1 es un grupo haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo SR11 o un grupo NR12R13 y R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo OR11, entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6; y

• con la condición de que si R1 es un grupo OR11 y R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo NR12R13, entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6-Y-;

donde

• R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 4

En algunas modalidades, para los compuestos de la

fórmula (I) descritos por el grupo (4):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(0)R11, un grupo OR11, un grupo S(0)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o un grupo bencilo;
- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(0)R14, un grupo OR14, un grupo S(0)nR14 o un grupo NR9R14; y
- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(0)R11, un grupo OR11, un grupo S(0)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o grupo bencilo;
- con la condición de que si R1 es un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo OR11, un grupo SR11 o un grupo NR12R13 y R5 es un átomo de hidrógeno

o un grupo OR11, entonces R4 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alqueno de C4-C6, un grupo alquino de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6-Y-;

donde

- 5 • R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1 doble
10 enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalqueno de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquino de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces

Grupo 5

En algunas modalidades, para los compuestos de la
15 fórmula (I) descritos por el grupo (5):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo C(0)R11, un grupo OR11, un grupo
20 S(0)nR11, un grupo NR9R11 o un grupo fenilo;

- R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene
25 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2

dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2
dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2
triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo
5 S(O)nR14 o un grupo NR9R14;

• R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene
10 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo
15 S(O)nR14 o un grupo NR9R14; y

• R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo
20 C(O)R11, un grupo OR11, un grupo S(O)nR11, un grupo NR9R11, un grupo fenilo o grupo bencilo;

donde

• R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un
25 grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2

átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces,
 5 un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

En algunas modalidades, los compuestos aromáticos de la fórmula general (I) se describen mediante las siguientes modalidades de compuestos de los grupos (I), (II), (III), (IV) o (V).

10 **Grupo 1**

En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un
 15 grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11; y

- R5 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3
 20 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2
 25 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo

S(0)nR14 o un grupo NR9R14;

donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 2

En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4 o un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo;
- R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2

triples enlaces, un grupo C(0)R14, un grupo OR14, un grupo S(0)nR14 o un grupo NR9R14; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4 o un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo;

donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene grupo 1-2 triples enlaces.

Grupo 3

En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (3):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11;

- R3 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un

grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son
 5 heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(0)R14, un grupo OR14, un grupo S(0)nR14 o un grupo NR9R14; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 10 un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11;

- con la condición de que si R1 es un grupo
 15 haloalquilo o un grupo alquilo de C1-C4 y R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo OR11, entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6-Y-; y

- con la condición de que si R1 es un grupo OR11 y
 20 R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo OR11, entonces R3 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alquenilo de C4-C6, un grupo alquinilo de C4-C6 o un grupo alquilo de C4-C6-Y-;

donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo

hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble
 5 enlace y 4-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 4

En algunas modalidades, para los compuestos de la
 10 fórmula (I) descritos por el grupo (4):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo con 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11;
- 15 • R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2
 20 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo S(O)nR14 o un grupo NR9R14;
- 25 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11;

- 5 • con la condición de que si R1 es un grupo haloalquilo, un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo OR11 y R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo OR11, entonces R4 no es un grupo alquilo de C4-C6, un grupo alqueno de C4-C6, un grupo alquino de C4-C6, o un grupo alquil-C4-C6-Y-;

10 donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalqueno de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquino de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

Grupo 5

20 En algunas modalidades, para los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (5):

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo OR11;
- 25

• R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene
5 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos y 1-2 dobles enlaces, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo S(O)nR14 o
10 un grupo NR9R14;

• R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene
15 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo
20 S(O)nR14 o un grupo NR9R14; y

• R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo
25 OR11;

donde

- R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces.

10 Modalidades

Las siguientes modalidades se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por cualquiera de los grupos (1), (2), (3), (4) o (5).

"Alquilo" se refiere a una cadena lineal, una cadena ramificada o un grupo alquilo cíclico. En al menos algunas modalidades, el grupo alquilo se puede elegir entre metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, sec-butilo, pentilo, n-pentilo, hexilo, n-hexilo, heptilo, n-heptilo, octilo, n-octilo, nonilo, n-nonilo, decilo y n-decilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada. En al menos algunas modalidades, el grupo alquenilo se puede elegir entre alilo, 2-butenilo, 3-hexenilo, 4-heptenilo, 5-octenilo y 6-nonenilo. En algunas modalidades, el grupo alquenilo tiene 1 doble enlace. En algunas modalidades, el grupo alquenilo tiene 2 dobles enlaces. En

algunas modalidades, el grupo alqueniilo tiene 3 dobles enlaces. En alguna modalidad, el grupo alqueniilo tiene un doble enlace ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueniilo tiene 1 doble enlace y está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C4-C9 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en la configuración Z.

En algunas modalidades, el grupo alqueniilo tiene 1-3 dobles enlaces y cada doble enlace está en configuración Z.

10 En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C5-C9 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3 y está en la configuración Z.

En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C5 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C6 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C7 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueniilo es un grupo alqueniilo de cadena lineal de C8 que tiene 1 doble enlace en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en configuración Z.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada. En algunas modalidades, el grupo alquinilo se puede elegir entre un grupo alquinilo de C4-C12 que tiene

1-3 triples enlaces. En algunas modalidades, el grupo alquinilo tiene 1 triple enlace. En algunas modalidades, el grupo alquinilo se puede elegir entre un grupo alquinilo de C5-C10 que tiene 1 triple enlace. En algunas modalidades, el triple
5 enlace está en la posición ω -3.

"Hidroxialquilo" se refiere a un derivado hidroxilado de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. En algunas modalidades, el grupo hidroxialquilo se puede elegir entre un grupo hidroxialquilo de C1-C12, un grupo hidroxialquilo de C2-
10 C11, un grupo hidroxialquilo de C1-C6 o un grupo hidroxialquilo de C1-C4. En algunas modalidades, el grupo hidroxialquilo se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo o un grupo hidroxibutilo.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de
15 cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, O y N, donde la cadena de alquilo puede contener opcionalmente uno o más grupos hidroxilados, uno o más átomos de halógeno y/o un grupo carbonilo.

Un grupo heteroalquilo no puede contener un
20 heteroátomo en la primera posición de la cadena con respecto al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo con la fórmula -OC₆H₁₃ no es un grupo heteroalquilo según esta definición.

Un grupo hidroxialquilo no se considera un grupo heteroalquilo según esta definición. Por ejemplo, un grupo con
25 la fórmula -C₆H₁₂OH no es un grupo heteroalquilo según esta

definición. Un grupo con la fórmula $-C_4H_8OC_2H_4OH$ se considera un grupo heteroalquilo que tiene 7 átomos, de los cuales 1 es un heteroátomo (oxígeno) y que además contiene un grupo hidroxilo.

5 En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 3-12 átomos. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 3-9 átomos. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 4-8 átomos. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 5 o 6 átomos. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 3-9 átomos de los cuales 1-3 son heteroátomos.

 En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 4-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo. En algunas modalidades, el heteroátomo está en la segunda posición del grupo heteroalquilo. En algunas modalidades, el heteroátomo está en la tercera posición del grupo heteroalquilo. En algunas modalidades, el heteroátomo está en la cuarta posición del grupo heteroalquilo. En algunas modalidades, el heteroátomo es el oxígeno. En algunas modalidades, el heteroátomo es azufre. En algunas modalidades, la fórmula del grupo heteroalquilo puede elegirse entre $-CH_2OC_4H_9$, $-C_2H_4OC_3H_7$, $-C_2H_4OC_2H_3$, $-C_3H_6OCH_3$, $-CH_2OC_5H_{11}$, $-CH_2OC_3H_7$, $-C_2H_4OC_3H_7$, $-C_3H_6OC_2H_7$.

25 Un grupo "alquil-Y-" es un grupo heteroalquilo que

tiene 1 heteroátomo en la posición α con respecto al anillo aromático. Y se puede elegir entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un grupo NR₁₂NR₁₃, en el que R₁₂ y R₁₃ se eligen independientemente entre un grupo de hidrógeno y un grupo de C₁-C₄. Por ejemplo, en algunas modalidades, Y puede ser oxígeno. En algunas modalidades, un grupo alquilo de C₄-Y- tiene la fórmula -OC₄H₉ o -SC₄H₉. En algunas modalidades, un grupo alquilo de C₅-Y- tiene la fórmula -OC₅H₁₁ o -SC₅H₁₁. En algunas modalidades, un grupo alquilo de Y-C₆ tiene la fórmula -OC₆H₁₃ o -SC₆H₁₃.

"Heteroalqueno" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o cadena ramificada, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, O y N en la cadena principal, donde la cadena de alqueno puede contener opcionalmente grupos hidroxilo, átomos de halógeno y/o un grupo carbonilo. En algunas modalidades, el heteroátomo es un azufre. En algunas modalidades, el heteroátomo es un oxígeno. En algunas modalidades, el grupo alqueno tiene 2 dobles enlaces. En algunas modalidades, el grupo alqueno tiene 3 dobles enlaces. En alguna modalidad, el grupo alqueno tiene un doble enlace en ω -3. En algunas modalidades, el grupo alqueno tiene 1 doble enlace y está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el grupo heteroalqueno tiene 3-9 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo y 1 doble enlace. En algunas modalidades, el grupo heteroalqueno tiene 6-9 átomos de los cuales 1 átomo

es un heteroátomo y 1 doble enlace, donde el heteroátomo es un oxígeno, y donde el doble enlace está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en configuración Z.

El heteroátomo no puede estar en la primera o última
5 posición del grupo heteroalquenilo. Por ejemplo, un grupo heteroalquenilo no puede contener un heteroátomo en la primera posición de la cadena con respecto al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo con la fórmula $\text{-OCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{CH}_3$ no es un grupo heteroalquilo según esta definición.

10 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno. Por ejemplo, el átomo de halógeno se puede elegir entre flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas modalidades, el átomo de
15 halógeno es F. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo contiene un grupo -CF_3 .

En algunas modalidades, un grupo haloalquilo también puede ser un grupo heteroalquilo. En algunas modalidades, el haloalquilo puede ser un grupo heteroalquilo que tiene 6-9
20 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es un grupo heteroalquilo que tiene 1 heteroátomo. En algunas modalidades, el heteroátomo es un átomo de oxígeno. En algunas modalidades, el átomo de halógeno es el flúor.

25 "Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de

cadena lineal o de cadena ramificada, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno. Por ejemplo, el átomo de halógeno se puede elegir entre el flúor, cloro, bromo y yodo.

5 En algunas modalidades, un grupo haloalqueno también puede ser un grupo heteroalqueno.

 En algunas modalidades, X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, X es un derivado de ácido carboxílico. En algunas modalidades, X puede elegirse entre un carboxilato, 10 un glicérido, un anhídrido, una carboxamida y un fosfolípido. En algunas modalidades, X es un carboxilato tal como un éster carboxílico. En algunas modalidades, X es un éster carboxílico como un grupo acetato. En algunas modalidades, X es un glicérido y, en algunas modalidades, el glicérido puede estar 15 en la forma de un triglicérido, un 1,2-diglicérido, un 1,3-diglicérido, un 1-monoglicérido o un 2-monoglicérido. En algunas modalidades, X es un anhídrido. En algunas modalidades, X es una carboxamida y, en algunas modalidades, la carboxamida se puede elegir entre N-metilcarboxamida, N,N- 20 dimetilcarboxamida, N-etilcarboxamida y N,N-dietilcarboxamida. En algunas modalidades, X es un fosfolípido

 En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida o un hidroximetilo. En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido 25 carboxílico. En algunas modalidades, n es 0 y X es una

carboxamida que tiene la fórmula $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, n es 0 y X es un hidroximetilo.

En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se
5 eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_6 . En algunas modalidades, R_6 y R_7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo
10 hidroximetilo, un ácido carboxílico, un éster carboxílico o una carboxamida.

En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_2 . En algunas modalidades,
15 n es 1 y R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R_6 es un grupo metilo y R_7 es un hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades,
20 n es 1, R_6 y R_7 son ambos grupos metilo y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un grupo acetato.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, un éster carboxílico
25 y una carboxamida.

Modalidades del grupo 1

Las siguientes modalidades se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1).

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo -O-(C3-C8)alquilo, un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo -O-(C3-C8) haloalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo

alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -
 S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-
 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-(C3-
 5 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-
 C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)2-
 (C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un
 grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de
 hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene
 10 un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de
 C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo
 de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los
 cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-
 15 C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que
 tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos
 son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2
 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo
 hidroxialquilo -O-(C3-C8), un haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo
 20 -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son
 heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2
 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8
 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un
 grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 25 un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces,

un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo
 5 -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquino -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de
 10 C1-C2, un grupo hidroxialquilo de C1-C2, un grupo haloalquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2). En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos,
 15 un grupo alqueno de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene
 20 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un -O-(C3-C8) grupo alquino
 25 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un

grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8
 5 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2, un grupo hidroxialquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-
 10 (C1-C2). En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son
 15 heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8
 20 átomos en donde 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo -S-
 25 heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un

heteroátomo y 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2). En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alquenoilo de C6-C8 que tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo -O-(C4-C6), un grupo hidroxialquilo -O-(C4-C6), un grupo haloalquilo -O-(C4-C6), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, un - grupo alquenoilo O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace. En algunas modalidades, el doble enlace está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en configuración Z.

En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo. En algunas modalidades, R1 es -OCH₃. En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo -O-(C3-C8), y puede tener la fórmula -OC₃H₇, -OC₄H₉, -OC₅H₁₁, -OC₆H₁₃, -OC₇H₁₅ o -OC₈H₁₇. En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo -S-(C3-C8) y puede tener la fórmula -SC₃H₇, -SC₄H₉, -SC₅H₁₁, -SC₆H₁₃, -SC₇H₁₅ o -SC₈H₁₇. En algunas modalidades, R5 es un grupo alquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces y puede tener la fórmula -OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o -O(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃. En algunas modalidades, R5 es un grupo alquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces y puede tener la fórmula -SCH₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o -S(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃.

En algunas modalidades, R2, R3 y R4 son cada uno un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, uno o más de R2, R3 y R4 es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, uno o más de R2, R3 y R4 es un átomo de flúor.

5 En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo o -OCH₃; R5 es un grupo alquilo de C₄-C₈, un grupo alquilo -O-(C₄-C₈), un grupo alquenilo de C₄-C₈ que tiene 1 doble enlace, o un grupo alquenilo -O-(C₄-C₈) que tiene 1 doble enlace; R2, R3 y R4 son cada uno de ellos átomos de hidrógeno; n es 0; y X
10 es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, n es 0. En otras modalidades, n es 1. En otras modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un átomo de
15 hidrógeno y un grupo alquilo de C₁-C₆. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano.

En algunas modalidades, n es 0. En algunas
20 modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida, un hidroximetilo o un éster carboxílico tal como un grupo acetato. En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 0 y X es una carboxamida que tiene la fórmula -C(O)NH₂. En algunas
25 modalidades, n es 0 y X es un hidroximetilo.

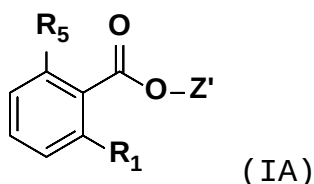
En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R_6 y R_7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C2. En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R_6 es un grupo metilo y R_7 es un hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos grupos metilo y X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico como un grupo acetato.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (1) se describen mediante

la fórmula (IA):



5 en donde R1 y R5 están definidos cada uno por cualquiera de las modalidades anteriores para el grupo (1). En algunas modalidades, Z' es H o un grupo alquilo de C1-C4.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de
 10 C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2). En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo -O-(C4-C6), un grupo hidroxialquilo -O-(C4-C6), un grupo -O-(C4-C6) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6
 15 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, un grupo alqueno -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace. En algunas modalidades, el doble enlace está en la posición ω-3. En algunas modalidades, el doble enlace está en la configuración Z. En algunas modalidades, Z' es H. En algunas
 20 modalidades, Z' es un grupo metilo o etilo.

Modalidades del grupo 2

Las siguientes modalidades se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2).

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de
 25 C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo

de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo fenilo.

En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-alquenilo (C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un -S-heteroalquenilo gro hasta que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-

(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(0)-(C3-C8), un grupo -C(0)-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -C(0)-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquilo -S(0)-(C3-C8), un grupo -S(0)-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S(0)-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S(0)-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo alquilo -S(0)₂-(C3-C8), un grupo -S(0)₂-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S(0)₂-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S(0)₂-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos; un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C3-C8; un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos; un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona; un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8; un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alqueno de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C3, un grupo hidroxialquilo de C1-C3, un grupo haloalquilo

de C1-C2 o un grupo fenilo. En algunas modalidades, R1 se elige entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo -CF₃, un grupo-(CH₂)₃OH y un grupo fenilo.

En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de
 5 C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos
 10 son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales
 15 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 20 C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo alquilo -C(0)-(C3-C8),
 25 un grupo alquilo -S(0)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(0)₂-(C3-

C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

5 En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C3 o un grupo hidroxialquilo de C1-C3. En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene 1-2
10 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un
15 grupo alqueno -O-(C4-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo -O-(C4-C8) haloalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de
20 de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -S-(C4-C8) alqueno que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace; un grupo alquilo -C(=O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(=O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(=O)₂-(C3-
25 C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo

alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6); un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de
 5 C1-C2 o un grupo hidroxialquilo de C1-C2. En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene 1-2
 10 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -O-(C4-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un
 15 grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo -O-(C4-C8) haloalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S-(C4-
 20 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que tiene
 25 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un

grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6), o un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo hidroxialquilo de C1-C2 y R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alquenoilo de C6-C8 que tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo -O-(C4-C6), un grupo hidroxialquilo -O-(C4-C6), un grupo haloalquilo -O-(C4-C6), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo o un grupo etilo y R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alquenoilo de C6-C8 que tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6), un grupo hidroxialquilo -O-(C4-C6), un grupo haloalquilo -O-(C4-C6), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo o un grupo etilo y R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alquenoilo de C6-C8 que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6), o un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo y R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6), o un grupo alqueno -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en la configuración Z.

En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo. En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo -O-(C3-C8) y puede tener la fórmula -OC₃H₇, -OC₄H₉, -OC₅H₁₁, -OC₆H₁₃, -OC₇H₁₅ o -OC₈H₁₇. En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo -S-(C3-C8) y puede tener la fórmula -SC₃H₇, -SC₄H₉, -SC₅H₁₁, -SC₆H₁₃, -SC₇H₁₅ o -SC₈H₁₇. En algunas modalidades, R2 es un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces y puede tener la fórmula -OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o -O(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃. En algunas modalidades, R2 es un grupo alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces y puede tener la fórmula -SCH₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o -S(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃.

En algunas modalidades, R3, R4 y R5 son cada uno un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroalquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4 o un grupo heteroalquilo que tiene 3-4

átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo. En algunas modalidades, uno o más de R3, R4 y R5 es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, uno o más de R2, R3 y R4 es un átomo de flúor. En algunas modalidades, R3 y R5 son cada uno un átomo
5 de hidrógeno y R4 es un átomo de flúor.

En algunas modalidades, n es 0. En otras modalidades, n es 1. En otras modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo
10 de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano.

En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida, un
15 hidroximetilo o un éster carboxílico tal como un grupo acetato. En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 0 y X es una carboxamida que tiene la fórmula $-C(=O)NH_2$. En algunas modalidades, n es 0 y X es un hidroximetilo.

20 En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano,
25 ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas

modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son iguales
 5 o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_2 . En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1 y R_6 y R_7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R_6 es un grupo metilo y R_7 es un hidrógeno.
 10 En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R_6 y R_7 son ambos grupos metilo y X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un
 15 grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades:

- R_1 es un grupo metilo o un grupo etilo;
- R_2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C_5 -
 20 C_8 , un grupo alquenilo de C_6 - C_8 que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena lineal - O -(C_4 - C_6) o un grupo alquenilo - O -(C_5 - C_8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3;
- 25 • R_3 , R_4 y R_5 son cada uno un átomo de hidrógeno;

- n es 0 o 1;

• R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

- 5 • y X se elige entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades:

- R1 es un grupo metilo;

- 10 • R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6) o un grupo alqueno -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la
- 15 posición ω -3;

- R3, R4 y R5 son cada uno un átomo de hidrógeno;
- n es 0;
- y X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades:

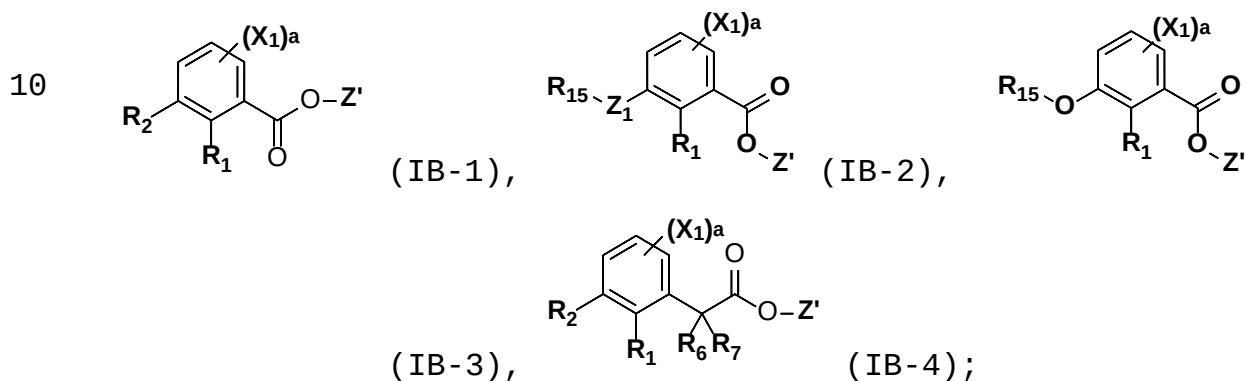
- 20 • R1 es un grupo metilo;
- R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena lineal -O-(C4-C6) o un grupo alqueno -O-(C5-
- 25 C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la

posición ω -3;

- R3, R4 y R5 son cada uno un átomo de hidrógeno;
- n es 1;
- R6 y R7 son cada uno un átomo de hidrógeno
- y X es ácido carboxílico.

5

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (2) se describen mediante las fórmulas (IB-1), (IB-2), (IB-3) o (IB-4):



15

en donde R1, R2, R6 y R7 están definidos cada uno por cualquiera de las modalidades anteriores del grupo (2); y en el que, en algunas modalidades:

- X1 es un átomo de halógeno;
- a es 0 o 1;
- Z' es H o un grupo alquilo de C1-C4;
- R1 es un grupo alquilo de C1-C4;
- R1 es un grupo metilo o un grupo etilo;
- R2 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8,

20

25 enlace está en la posición ω -3, un grupo alquilo de cadena

lineal -O-(C4-C6) o un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3;

• R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6;

• Z1 es -O-, -S(O) n - o -N (R14)-;

• R14 es un grupo alquilo de C3-C8, un grupo hidroxialquilo de C3-C8, un grupo haloalquilo de C3-C8, un grupo heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que tiene 1 doble enlace y 5-8 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, un grupo haloalquenoilo de C3-C8 que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinoilo de C3-C8 que tiene 1-2 triples enlaces;

• R15 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo haloalquenoilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinoilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo C(O)R14, un grupo OR14, un grupo S(O) n R14 o un grupo NR ^{9} R14; y

• R9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de

C1-C11.

En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2). En algunas modalidades, R5 es un grupo alquilo de cadena lineal de C5-C8, un grupo alquenoilo de C6-C8 que tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo -O-(C4-C6), un grupo -O-(C4-C6) hidroxialquilo, un grupo -O-(C4-C6) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, un grupo alquenoilo -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace.

En algunas modalidades, el doble enlace está en la posición ω -3. En algunas modalidades, el doble enlace está en configuración Z. En algunas modalidades, Z' es H. En algunas modalidades, Z' es un grupo metilo o etilo. En algunas modalidades, R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano.

En algunas modalidades, R2 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinoilo de C4-C9 que tiene 1-2

triples enlaces, un grupo alquilo de (C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2
 5 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquino -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 10 C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo alquilo -C(O)-(C3-C8),
 15 un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)₂-(C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

20 **Modalidades del grupo 3**

Las siguientes modalidades se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (3).

En algunas modalidades, R₃ es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo
 25 de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los

cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C4-
 C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que
 tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos
 son heteroátomos, un grupo alquinoilo de C4-C9 que tiene 1-2
 5 triples enlaces, un grupo alquilo de (C3-C8), un grupo
 hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un
 grupo alquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un
 grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2
 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenoilo que tiene 5-8
 10 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un
 grupo haloalquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 un grupo alquinoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces,
 un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que
 15 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 alquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo
 -S-heteroalquenoilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -S-(C3-
 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinoilo -S-(C3-
 20 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-
 C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)2-
 (C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un
 grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de
 hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene
 25 un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

En algunas modalidades,

• R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo;

• R3 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un

heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces; y

- R5 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo;

- R3 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinoilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenoilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-

(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalqueno que
 5 tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquino -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces; y

• R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo -O-
 10 (C1-C4).

En algunas modalidades,

• R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4 o un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un
 15 heteroátomo;

• R3 es un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo heteroalqueno tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquilo
 20 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquino -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo -S-heteroalquilo
 25 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo -S-heteroalquilo

que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenoilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -S-
 5 (C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalilo que tiene
 10 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo -O-(C1-C4);
- R3 es un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo
 15 heteroalquenoilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenoilo que tiene 5-8
 20 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenoilo -S-(C3-C8) que tiene
 25 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenoilo que tiene 5-8

átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
- 5 un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

En algunas modalidades,

- 10 • R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2);

- R3 es un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo heteroalquenoilo tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los
- 15 cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquilo tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenoilo -O-(C4-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo -O-heteroalquenoilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace
- 20 y el doble enlace está en la posición ω -3; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo
- 25 -O-(C1-C2);

- R3 es un grupo alqueno -O-(C4-C8) que tiene 1
doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3;
- R2 y R4 son ambos átomos de hidrógeno;
- R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de
5 C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C4);
- n es 0; y
- X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, R2 y R4 son cada uno un átomo
de hidrógeno. En algunas modalidades, cualquiera de R2, R4 o
10 ambos de R2 y R4 son un átomo de halógeno. En algunas
modalidades, cualquiera de R2 o R4 o ambos de R2 y R4 son un
átomo de flúor.

En algunas modalidades, n es 0. En otras modalidades,
n es 1. En otras modalidades, n es 2. En algunas modalidades,
15 n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen
independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo
de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar
un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno,
ciclopentano o ciclohexano.

20 En algunas modalidades, n es 0. En algunas
modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida, un
hidroximetilo o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.
En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido carboxílico. En
algunas modalidades, n es 0 y X es una carboxamida que tiene
25 la fórmula -C(O)NH₂. En algunas modalidades, n es 0 y X es un

hidroximetilo.

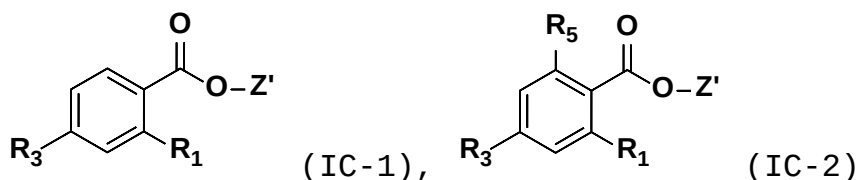
En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos
5 pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.
10

En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C2. En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas
15 modalidades, n es 1 y R6 y R7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R6 es un grupo metilo y R7 es un hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son ambos grupos metilo y X es un ácido
20 carboxílico.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula
25 (I) descritos por el grupo (3) se describen mediante la fórmula

(IC-1) o (IC-2):



5 en donde R1, R3 y R5 están definidos cada uno por cualquiera de las modalidades anteriores para el grupo (3).

En algunas modalidades, Z' es H o un alquilo de C1-C4. En algunas modalidades, Z' es H. En algunas modalidades, Z' es metilo o etilo.

10 En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2).

En algunas modalidades, R3 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los
 15 cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo de (C3-C8), un grupo
 20 hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un
 25 grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,

un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 5 alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-
 10 C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)2-(C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

15 En algunas modalidades, R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

20 **Modalidades del grupo 4**

Las siguientes modalidades se refieren a los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (4).

En algunas modalidades, R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo
 25 de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los

cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenoilo de C4-
 C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenoilo que
 tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos
 son heteroátomos, un grupo alquinoilo de C4-C9 que tiene 1-2
 5 triples enlaces, un grupo alquilo de (C3-C8), un grupo
 hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un
 grupo alquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un
 grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2
 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenoilo que tiene 5-8
 10 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un
 grupo haloalquenoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 un grupo alquinoilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces,
 un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 C8), a -S-haloalquilo (C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que
 15 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 alquenoilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo
 -S-heteroalquenoilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenoilo -S-(C3-
 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinoilo -S-(C3-
 20 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-
 C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)2-
 (C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un
 grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de
 hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6), o un grupo amina que tiene
 25 un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, un grupo alquilo -O-(C1-C4) o un grupo fenilo;
- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un

heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(0)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(0)-(C3-C8), o un grupo alquilo -S(0)2-(C3-C8); y

- R5 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo o un grupo fenilo;
- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un

grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces,
 un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que
 5 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo
 -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-
 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-(C3-
 10 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-
 C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), o un grupo alquilo -S(O)2-
 (C3-C8); y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno
 o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

15 En algunas modalidades,

- R1 es un grupo fenilo;
- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo
 hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un
 grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3
 20 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene
 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2
 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son
 heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo
 hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo
 25 -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son

heteroátomos, un grupo alqueno -O-(C4-C8) que tiene 1-2
dobles enlaces, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8
átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
5 un grupo alquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un
grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo
es un heteroátomo; o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo
10 haloalquilo de C1-C4, un grupo alquilo -O-(C1-C4), un grupo
heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un
heteroátomo, o un grupo fenilo;

- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo
hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un
15 grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3
átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene
1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2
dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son
heteroátomos, un grupo alquino de C4-C9 que tiene 1-2 triples
20 enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo
-O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-
heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son
heteroátomos, un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2
dobles enlaces, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8
25 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un

grupo haloalqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 un grupo alquino -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces,
 un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-
 C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que
 5 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo
 -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalqueno -S-(C3-
 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquino -S-(C3-
 10 C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(0)-(C3-
 C8), un grupo alquilo -S(0)-(C3-C8) o un grupo alquilo -S(0)2-
 (C3-C8); y

- R5 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo
 hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4 o un
 15 grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo
 es un heteroátomo.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo
 haloalquilo de C1-C4 o un grupo alquilo -O-(C1-C4);
- 20 • R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo
 hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un
 grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3
 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene
 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2
 25 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son

heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son
 5 heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C4-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace; y

- R5 es un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo haloalquilo de C1-C4.

10 En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alquilo -O-(C1-C4);

- R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo alquilo -O-(C3-C8) o un grupo alquilo -C(O)-(C3-C8); y

15 • R5 es un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo haloalquilo de C1-C4.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un
 20 grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, un grupo alquilo -O-(C1-C4) o un grupo fenilo;

- R4 es un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo heteroalquenilo tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los
 25 cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquilo

tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-
 5 C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1
 10 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), o un grupo alquilo -S(O)₂-(C3-C8); y

15 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 átomo es un heteroátomo.

En algunas modalidades,

20 • R1 es un grupo alquilo de C1-C2, un grupo haloalquilo de C1-C2, un grupo alquilo -O-(C1-C2) o un grupo fenilo;

 • R4 es un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo heteroalquenilo tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los
 25 cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un -O-(C4- C8) grupo

alquenilo que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3; y

- 5 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2).

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2);

- 10 • R4 es un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C4-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
15 heteroátomo y 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3; y

- R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2).

En algunas modalidades,

- 20 • R1 es un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2);

- R4 es un grupo alquenilo -O-(C4-C8) que tiene 1 doble enlace y el doble enlace está en la posición ω -3 o un grupo alquilo -C(O)-(C3-C8);

- 25 • R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2);

- R2 y R3 son cada uno un átomo de hidrógeno;
- n es 0; y
- X es un ácido carboxílico.

5 En algunas modalidades, R2 y R3 son cada uno un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, cualquiera de R2, R4 o ambos R2 y R4 son un átomo de halógeno. En algunas modalidades, cualquiera de R2, R4 o tanto R2 como R4 son un átomo de flúor.

 En algunas modalidades, n es 0. En otras modalidades,
 10 n es 1. En otras modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno,
 15 ciclopentano o ciclohexano.

 En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida, un hidroximetilo o un éster carboxílico tal como un grupo acetato. En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido carboxílico. En algunas
 20 modalidades, n es 0 y X es una carboxamida que tiene la fórmula -C(O)NH₂. En algunas modalidades, n es 0 y X es un hidroximetilo.

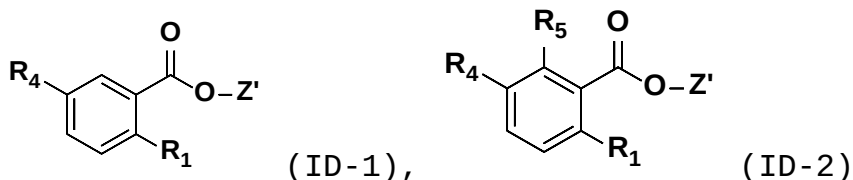
 En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un
 25 grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos

pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C2. En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R6 es un grupo metilo y R7 es un hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son ambos grupos metilo y X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (4) se describen mediante la fórmula (ID-1) o (ID-2):



en donde R1, R4 y R5 están definidos cada uno por

cualquiera de las modalidades anteriores para el grupo (4).

En algunas modalidades, Z' es H o un alquilo de C1-C4. En algunas modalidades, Z' es H. En algunas modalidades, Z' es metilo o etilo.

5 En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C2, un grupo haloalquilo de C1-C2, un grupo alquilo -O-(C1-C2) o un grupo fenilo.

En algunas modalidades, R4 es un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo
10 de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquinilo de C4-C9 que tiene 1-2
15 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C4-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8
20 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C2 o un grupo alquilo -O-(C1-C2).

Modalidades del grupo 5

25 Las siguientes modalidades se refieren a los

compuestos de la fórmula (I) descritos por el grupo (5).

En algunas modalidades,

• R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4);

• En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquino de C4-C9 tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un grupo haloalquilo -O-(C3-C8), un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo -O-haloalqueno (C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquino -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-hidroxialquilo (C3-C8), un haloalquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un

grupo alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo alquino -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -C(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)-(C3-C8), un grupo alquilo -S(O)₂-(C3-C8), un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C3-C8, un grupo amina que tiene un átomo de hidrógeno y un grupo cetona (C1-C6) y un grupo amina que tiene un grupo alquilo de C1-C9 y un grupo alquilo de C3-C8; y

• R5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquilo de C4-C9, un grupo hidroxialquilo de C4-C9, un grupo haloalquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alqueno de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalqueno que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O-(C3-C8) haloalquilo, un grupo alqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos

de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo -O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo alquinilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces, un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo hidroxialquilo -S-(C3-C8), un -S-(C3-C8) haloalquilo, un grupo -S-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un -S- grupo heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un grupo haloalquenilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo alquinilo -S-(C3-C8) que tiene 1-2 triples enlaces.

En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquilo de C4-C9, un grupo heteroalquilo que tiene 4-9 átomos de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos, un grupo alquenilo de C4-C9 que tiene 1-2 dobles enlaces, un grupo heteroalquenilo que tiene 1-2 dobles enlaces y 5-9 átomos de los cuales 1-2 átomos son heteroátomos, un grupo alquilo -O-(C3-C8), Grupo hidroxialquilo -O-(C3-C8), un -O- grupo haloalquilo (C3-C8), un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo alquenilo -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, un-grupo O-heteroalquenilo que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y 1 doble enlace, un

grupo haloalqueno -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces,
 un grupo alquilo -S-(C3-C8), un grupo -S-heteroalquilo que
 tiene 4-8 átomos de los cuales 1-2 son heteroátomos, un grupo
 alqueno -S-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces, o un grupo
 5 -S-heteroalqueno que tiene 5-8 átomos de los cuales 1 es un
 heteroátomo y 1 doble enlace.

En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o
 diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquilo
 de cadena lineal de C4-C8, un grupo alqueno de C6-C8 que
 10 tiene 1 doble enlace, un grupo alquilo -O-(C4-C6), un grupo
 hidroxialquilo -O-(C4-C6), un grupo haloalquilo -O-(C4-C6),
 un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales
 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O, o un grupo
 alqueno -O-(C5-C8) que tiene 1 doble enlace. En algunas
 15 modalidades, el doble enlace está en la posición ω -3. En
 algunas modalidades, el doble enlace está en configuración
 Z.

En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o
 diferentes y se eligen independientemente entre un grupo
 20 alquilo de C4-C8 o un grupo alquilo -O-(C3-C8) y pueden tener
 la fórmula -C4H9, -C5H11, -C6H13, -C7H15, -C8H17, -OC3H7,
 -OC4H9, -OC5H11, -OC6H13, -OC7H15 o -OC8H17. En algunas
 modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen
 independientemente de un grupo alquilo -S-(C3-C8) y pueden
 25 tener la fórmula -SC3H7, -SC4H9, -SC5H11, -SC6H13, -SC7H15 o

-SC₈H₁₇. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquenilo -O-(C₃-C₈) que tiene 1-2 dobles enlaces y pueden tener la fórmula -OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃,
 5 -O(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o -O(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquenilo -S-(C₃-C₈) que tiene 1-2 dobles enlaces y pueden tener la fórmula -SCH₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o
 10 -S(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃.

En algunas modalidades, R₂ y R₄ son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquilo de cadena lineal de C₄-C₈, un grupo alquilo -O-(C₄-C₆) y un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales
 15 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O;

En algunas modalidades, R₁ y R₅ son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquilo de C₁-C₄. En algunas modalidades, R₁ y R₅ son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo metilo
 20 o un grupo etilo. En algunas modalidades, R₁ y R₅ son iguales y ambos son grupos metilo.

En algunas modalidades, R₁ y R₅ son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquilo -O-(C₁-C₄). En algunas modalidades, R₁ y R₅ son ambos
 25 -OCH₃.

En algunas modalidades, R5 es un átomo de hidrógeno.
 En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo alquilo -O-(C1-C4) y R5 es un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, R1 es un grupo metilo o un grupo etilo y
 5 R5 es un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, R1 es -OCH3 o -OCH2CH3 y R5 es un átomo de hidrógeno. En algunas modalidades, R5 es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, R5 es un átomo de flúor.

En algunas modalidades, R3 es un átomo de hidrógeno.
 10 En otras modalidades, R3 es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, R3 es un átomo de flúor.

En algunas modalidades,

- R1 es un grupo metilo o -OCH3;
- R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen
 15 independientemente entre un grupo alquilo de cadena lineal de C4-C8, un grupo alquilo -O-(C4-C6) y un grupo -O-heteroalquilo que tiene 4-6 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo y el heteroátomo es un O;

- R3 es un átomo de hidrógeno;
- 20 • R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o -OCH3;

- n es 0; y

- X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades,

- 25 • R1 es un grupo metilo o -OCH3;

- R2 y R4 son iguales y se eligen entre un grupo alquilo de cadena lineal de C4-C8 y un grupo alquilo -O-(C4-C6);

- R3 es un átomo de hidrógeno;
- 5 • R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o -OCH₃;
- n es 0; y
- X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, n es 0. En otras modalidades,
 10 n es 1. En otras modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno,
 15 ciclopentano o ciclohexano.

En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, X es un ácido carboxílico, una carboxamida, un hidroximetilo o un éster carboxílico tal como un grupo acetato. En algunas modalidades, n es 0 y X es un ácido carboxílico. En
 20 algunas modalidades, n es 0 y X es una carboxamida que tiene la fórmula -C(O)NH₂. En algunas modalidades, n es 0 y X es un hidroximetilo.

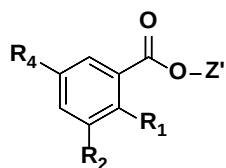
En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades n es 1 o 2 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se
 25 eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un

grupo alquilo de C1-C6. En algunas modalidades, R6 y R7 juntos pueden formar un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobuteno, ciclopentano o ciclohexano. En algunas modalidades, n es 1 o 2 y X se elige entre un grupo
 5 hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida o un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

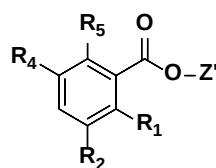
En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C2. En algunas modalidades, n
 10 es 1 y R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1 y R6 y R7 son ambos grupos metilo. En algunas modalidades, R6 es un grupo metilo y R7 es un hidrógeno. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son ambos átomos de hidrógeno y X es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, n es 1, R6 y R7 son
 15 ambos grupos metilo y X es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, X se puede elegir entre un grupo hidroximetilo, un ácido carboxílico, una carboxamida y un éster carboxílico tal como un grupo acetato.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula
 20 (I) descritos por el grupo (5) se describen mediante la fórmula (IE-1) o (IE-2):



(ID-1),



(ID-2)

25 en donde R1, R2, R4 y R5 están definidos cada uno

por cualquiera de las modalidades anteriores para el grupo (5).

En algunas modalidades, Z' es H o un alquilo de C1-C4. En algunas modalidades, Z' es H. En algunas modalidades, Z' es metilo o etilo.

5 En algunas modalidades, R1 es un grupo alquilo de C1-C4, un grupo hidroxialquilo de C1-C4, un grupo haloalquilo de C1-C4, un grupo heteroalquilo que tiene 3-4 átomos de los cuales 1 es un heteroátomo, o un grupo alquilo -O-(C1-C4).

10 En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquilo de C4-C8 o un grupo alquilo -O-(C3-C8) y pueden tener la fórmula -C4H9, -C5H11, -C6H13, -C7H15, -C8H17, -OC3H7, -OC4H9, -OC5H11, -OC6H13, -OC7H15 o -OC8H17. En algunas
15 modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquilo -S-(C3-C8) y pueden tener la fórmula -SC3H7, -SC4H9, -SC5H11, -SC6H13, -SC7H15 o -SC8H17. En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente de un grupo alquenoilo
20 -O-(C3-C8) que tiene 1-2 dobles enlaces y pueden tener la fórmula -OCH2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)2CH=CHCH2CH3, -O(CH2)3CH=CHCH2CH3, o -O(CH2)4CH=CHCH2CH3. En algunas modalidades, R2 y R4 son iguales o diferentes y se eligen independientemente entre un grupo alquenoilo -S-(C3-C8) que
25 tiene 1-2 dobles enlaces y pueden tener la fórmula

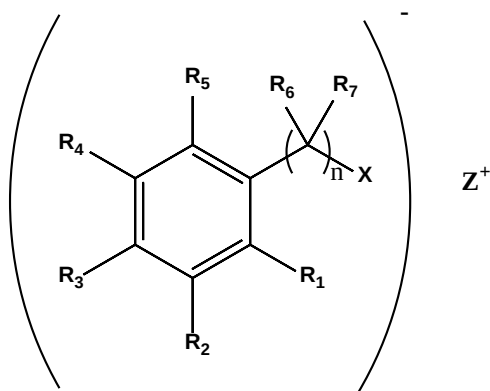
-SCH₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₂CH=CHCH₂CH₃, -S(CH₂)₃CH=CHCH₂CH₃, o
-S(CH₂)₄CH=CHCH₂CH₃.

En algunas modalidades, R₅ es un átomo de hidrógeno,
un grupo metilo u -OCH₃. En algunas modalidades, R₅ es un átomo
5 de flúor.

Sales

La presente descripción también se refiere a las
sales del compuesto de la fórmula (I). Tales sales pueden estar
representadas por

10

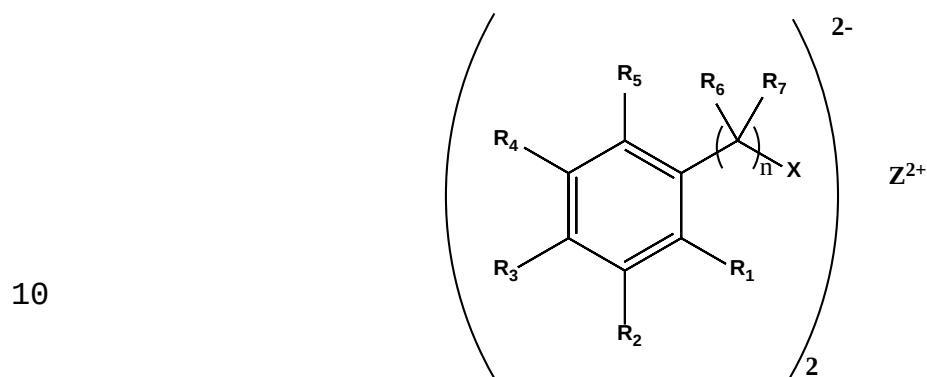


15

donde X es COO⁻ y Z⁺ puede ser NH₄⁺; iones metálicos tales como
Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺ o Ca²⁺; una amina primaria protonada tal
como terc-*n*-butil amonio, (3S,5S, 7S-(adamantan-1-amonio, 1,3-
dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio, una aminopiridina
20 protonada (por ejemplo, piridin-2-amonio); una amina
secundaria protonada tal como dietilamonio, 2,3,4,5,6-
pentahidroxi-N-metilhexan-1-amonio, N-etilnaftalen-1-amonio,
una amina terciaria protonada tal como 4-metilmorfolin-4-io,
una amina cuaternaria como 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-
25 aminio y una guanidina protonada tal como amino((4-amino-4-

carboxibutil)amino)metaniminio o un heterociclo protonado tal como 1H-imidazol-3-io. Los ejemplos adicionales de sales adecuadas incluyen las sales de una diamina diprotonada tal como etano-1,2-diamonio o piperazin-1,4-dio.

5 o por



donde $X = COO^-$, y Z^{2+} puede ser Mg^{2+} o Ca^{2+} , o una diamina diprotonada tal como etano-1,2-diamonio o piperazin-1,4-dio. También se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en *Pharmaceuticals Salts: propiedades, Selection, and Use*, 2ª edición revisada, P. Heinrich Stahl (editor), Camille G. Wermuth (editor).

15

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma bipolar y la presente invención incluye formas bipolares de estos compuestos y mezclas de los mismos.

20

La presente descripción también se refiere a profármacos del compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos de tales productos incluyen los ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables obtenidos tras la reacción de alcoholes o aminas, incluidos los aminoácidos, con los ácidos libres definidos por

25

la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) que existen como diastereómeros, racematos y enantiómeros se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. La presente descripción también se refiere a al menos un compuesto lipídico según la fórmula (I) para su uso como medicamento.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad biológica.

Formulaciones

Una "composición farmacéutica" es un compuesto según la invención en cualquier forma adecuada para su uso con fines médicos. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes, etc., que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que
5 contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Los ejemplos adicionales de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP;
10 vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y
15 polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

La prevención de la acción de los microorganismos se
20 puede lograr mediante la adición de agentes antibacterianos y antifúngicos. Los ejemplos de tales agentes son parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. Se pueden incluir agentes isotónicos en una formulación. Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares, cloruro de
25 sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la

composición.

Los compuestos de la invención se pueden formular antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos disponibles. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera adecuada para la administración por vía tópica, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), depo-im, subcutánea (sc), depo-sc, sublingual, intranasal, intratecal tópica o Vías rectales.

Preferiblemente, el(los) compuesto(s) de la invención se pueden administrar por vía oral o por vía intravenosa. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de agente terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden formular en formas de administración oral convencionales, por ejemplo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, emulsiones, aerosoles, etc., usando excipientes convencionales, por ejemplo disolventes, diluyentes, aglutinantes, edulcorantes, aromas, modificadores de pH, modificadores de la viscosidad, antioxidantes (por

ejemplo, tocoferol), almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, etanol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, 5 alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasas duras o mezclas adecuadas de las mismas, etc. Pueden usarse técnicas de formulación convencionales, bien conocidas en la técnica.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la 10 administración oral pueden estar en forma de cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas, polvos, gránulos, pelotillas, grageas, por ejemplo, recubiertos (por ejemplo, con recubrimiento entérico) o sin recubrimiento, o como una 15 solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente 20 invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta, o incorporarse directamente a la dieta del sujeto. Además, en determinadas modalidades, estas pelotillas pueden formularse para: (a) proporcionar una liberación de fármaco 25 instantánea o rápida (es decir, no tener ningún recubrimiento

sobre ellos); (b) recubrirse, por ejemplo, para proporcionar una liberación sostenida del fármaco a lo largo del tiempo; o (c) ser recubiertos con un recubrimiento entérico para una mejor tolerabilidad gastrointestinal. El recubrimiento se
5 puede lograr mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de manera que el compuesto o compuestos de la invención se liberen en las proximidades del lugar deseado, o en varios momentos para extender la acción deseada. Tales formas de dosificación
10 típicamente incluyen, pero sin limitación, uno o más de ftalato y acetato de celulosa, ftalato y acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ceras y goma laca.

En formas de dosificación sólidas para administración
15 oral, un compuesto de la presente invención puede mezclarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: rellenadores o extendedores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico;
20 aglutinantes, tal como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos
25 y carbonato sódico; agentes retardadores de la solución, tales

como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; 5 lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes 10 amortiguadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar tales como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

15 Las composiciones perorales incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, 20 emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos 25 incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservadores típicos

incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes.

5 La preparación farmacéutica adecuada para uso inyectable (por ejemplo, vía i.v.) puede incluir soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Las
10 dispersiones se pueden preparar incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos
15 de preparación son el secado al vacío y la liofilización, lo que produce un polvo del ingrediente activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución filtrada previamente en condiciones estériles del mismo. Se puede obtener una absorción prolongada
20 de composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las composiciones para inyección deben ser estériles y deben ser fluidas en la medida en que exista una fácil
25 administración por jeringa. Deben ser estables en las

condiciones de fabricación y almacenamiento y deben conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el agente terapéutico en la cantidad
5 requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por vía parenteral, intraperitoneal,
10 intraespinal o intracerebral. Para tales composiciones, el compuesto de la invención se puede preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, esta preparación puede contener un conservador para prevenir el
15 crecimiento de microorganismos.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración en forma de aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier fórmula de la
20 presente o una pluralidad de partículas sólidas de tal(es) compuesto(s). Por ejemplo, se espera que las sales metálicas de los compuestos de esta invención tengan propiedades físico-químicas adecuadas con la preparación de partículas finas del ingrediente farmacéutico activo (API) para administración por
25 inhalación pero no la forma de ácido libre de estos compuestos.

La formulación deseada se puede colocar en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización se puede realizar mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas de líquido o partículas sólidas que comprenden los agentes o sales. Las gotitas de líquido o las partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas se pueden obtener procesando el agente sólido de cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, de cualquier manera apropiada conocida en la técnica, tal como por micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. A este respecto, se encuentran disponibles nebulizadores comerciales para lograr este propósito. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como aerosol puede estar en forma de líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de cualquier fórmula descrita en el presente documento, o una sal del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un agente tensioactivo que reduce la tensión superficial de la formulación lo suficiente como para dar como resultado la formación de gotitas dentro del intervalo de tamaño deseado cuando se somete a nebulización.

Las composiciones de esta invención también se pueden administrar tópicamente a un sujeto, por ejemplo, mediante la

aplicación directa o esparcimiento de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o transdérmicamente mediante un "parche". Tales composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles, emulsiones y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, normalmente de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% (p/p), o de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 5% (p/p), o de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% (p/p), de un compuesto de la invención.

Los portadores adecuados para la administración tópica permanecen típicamente en su lugar sobre la piel como una película continua y resisten ser eliminados por transpiración o inmersión en agua. Generalmente, el vehículo es de naturaleza orgánica y capaz de dispersar o disolver en él el agente terapéutico. El vehículo puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares farmacéuticamente aceptables. El portador puede incluir vérnix. La formulación tópica incluye uno o más excipientes tales como, entre otros, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes, conservadores, antioxidantes, humectantes, agentes amortiguadores, agentes solubilizantes, agentes de penetración cutánea y tensioactivos.

Los protectores y adsorbentes adecuados incluyen, entre otros, polvos para espolvorear, esterato de zinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de zinc, gel de aloe

vera y otros productos de aloe, aceite de vitamina E, alatoína, glicerina, vaselina y óxido de zinc. Los demulcentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoína, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol
5 polivinílico.

Los emolientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, grasas y aceites animales y vegetales, alcohol miristílico, alumbre y acetato de aluminio. Los conservadores adecuados incluyen, entre otros, compuestos de amonio
10 cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decualinio y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico
15 y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se
20 limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico.

Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y
25 propilenglicol. Los agentes amortiguadores adecuados para usar

con la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones amortiguadoras de acetato, soluciones amortiguadoras de citrato, soluciones amortiguadoras de fosfato, soluciones amortiguadoras de ácido láctico y soluciones amortiguadoras de borato.

Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos.

Los agentes de penetración cutánea adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmetilsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol); y N-metilpirrolidona.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los agentes en cuestión pueden incluir formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes.

Usos

Los compuestos de la fórmula (I) y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos. En particular, los
5 compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con dislipidemia, síndromes metabólicos, enfermedad del hígado graso no alcohólico y colestasis.

"Tratamiento" incluye cualquier aplicación
10 terapéutica que pueda beneficiar a un mamífero humano o no humano. Tanto los tratamientos humanos como los veterinarios están dentro del alcance de la presente invención. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente o puede ser profiláctico, es decir, preventivo.

15 **Dislipidemia y síndrome metabólico**

Factores tales como colesterol LDL/no HDL alto, hipertrigliceridemia (HTG) y colesterol HDL bajo son características del síndrome metabólico, que representa una colección de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos (por
20 ejemplo, hipertensión) de origen metabólico. El síndrome metabólico está estrechamente relacionado con un trastorno metabólico generalizado llamado resistencia a la insulina en el que se alteran las acciones normales de la insulina. Las afecciones se caracterizan por valores de colesterol y/o
25 lípidos en sangre anormalmente altos que incluyen

hipercolesterolemia, hiperlipidemia (hiperlipoproteinemia), HTG y dislipidemia mixta. Los fármacos actuales que tratan la hiperlipidemia (por ejemplo, estatinas, ácidos grasos omega-3, fibratos) tienen principalmente efectos neutrales sobre el control glucémico, mientras que los fármacos dirigidos al control glucémico, por ejemplo, insulina, tiazolidinedionas (TZD), tienen efectos adversos sobre el peso corporal y (para TZD) otros efectos secundarios indeseables que restringen su uso.

Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol total en ratones APOE*3Leiden alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol. Además, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) también mejoran el control glucémico al reducir los niveles de glucosa plasmática total posprandial, reducir los niveles de glucosa en ayunas y reducir los niveles de insulina plasmática en ayunas en un modelo de ratón *ob/ob*. Sorprendentemente, y a diferencia de los fármacos actuales usados para controlar el control glucémico (por ejemplo, insulina, tiazolidindionas), también se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) reducen el peso corporal en este modelo.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir los triglicéridos plasmáticos

y/o el colesterol total. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar una condición dislipidémica, tal como hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia. En algunas modalidades, el tratamiento de
5 una condición dislipidémica, como hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia, puede ser profiláctico.

Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para reducir los triglicéridos plasmáticos y/o el colesterol total. Algunas modalidades pueden
10 incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para tratar una condición dislipidémica, tal como hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia. El uso puede ser profiláctico.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para
15 reducir los triglicéridos en el plasma y/o el colesterol total. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar una condición dislipidémica, tal como hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia. En algunas modalidades, el uso o
20 tratamiento puede ser profiláctico.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir los niveles de insulina en plasma. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir los niveles de insulina
25 plasmática en ayunas. En algunas modalidades, los compuestos

de la fórmula (I) pueden usarse para aumentar la tolerancia a la glucosa y/o reducir los niveles de glucosa posprandial. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir los niveles de glucosa en sangre en ayunas.

- 5 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar una afección diabética como la diabetes tipo 2. En algunas modalidades, el tratamiento de una afección diabética, como la diabetes de tipo 2, puede ser profiláctico.

Algunas modalidades pueden incluir el uso de
10 compuestos de la fórmula (I) para reducir los niveles de insulina en plasma. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para reducir los niveles de insulina plasmática en ayunas. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para aumentar
15 la tolerancia y/o reducir los niveles de glucosa posprandial. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para reducir los niveles de glucosa en sangre en ayunas. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para tratar una afección diabética
20 tal como la diabetes de tipo 2. En algunas modalidades, el uso puede ser profiláctico.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de insulina en el plasma. En algunas
25 modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en

la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de insulina plasmática en ayunas. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para aumentar la tolerancia a la glucosa y/o
5 reducir los niveles de glucosa posprandial. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de glucosa en sangre en ayunas. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación
10 de un medicamento para tratar una afección diabética como la diabetes tipo 2. En algunas modalidades, el uso o tratamiento puede ser profiláctico.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir el peso corporal. En algunas
15 modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir el peso corporal en un individuo con sobrepeso. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir el peso corporal en un individuo con un síndrome metabólico.

20 Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para reducir el peso corporal. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir el peso corporal de un individuo con sobrepeso. Algunas modalidades pueden incluir el uso de
25 compuestos de la fórmula (I) para reducir el peso corporal en

un individuo con síndrome metabólico.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal en un individuo con sobrepeso. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal en un individuo con síndrome metabólico.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) abarca un espectro de enfermedades hepáticas caracterizadas por la acumulación de lípidos en el hígado, incluida la hepatoesteatosis aislada (> 5% de los hepatocitos histológicamente), que no se debe al consumo de alcohol. Un subgrupo de pacientes con NAFLD tiene lesión e inflamación de las células hepáticas además de hepatoesteatosis, una condición conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH aumenta drásticamente los riesgos de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (HCC).

Los componentes histológicos clave de la NASH son la esteatosis, la hinchazón hepatocelular y la inflamación lobulillar; la fibrosis no forma parte de la definición histológica de NASH. El abombamiento hepatocelular

generalmente se define como un agrandamiento celular 1,5-2 veces el diámetro normal de los hepatocitos, con citoplasma enrarecido y se ha demostrado que se correlaciona con fibrosis y se asocia con daño hepático. Sin embargo, el grado de fibrosis en la biopsia hepática (estadio) es predictivo del pronóstico, mientras que el grado de inflamación y necrosis en la biopsia hepática (grado) no lo es. A pesar de la importancia de la fibrosis en los resultados clínicos, la aprobación regulatoria de nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de la NASH está relacionada con la puntuación de actividad clínica de la NAFLD (puntuación NAS) sin empeoramiento de la fibrosis. La puntuación NAS se ocupa de la esteatosis, la inflamación lobulillar y la hinchazón hepatocelular.

Un hallazgo novedoso en un modelo de NASH de ratón con dieta AMLN *ob/ob* es que los compuestos de la fórmula (I) reducen significativamente la expresión hepática del colágeno 1 alfa-1 tipo 1, un gen clave implicado en la fibrosis hepática después de 4 semanas de tratamiento. También se encontró que, en este modelo, los compuestos de la fórmula (I) disminuyen la expresión hepática de CD68, un marcador de macrófagos hepáticos y, por lo tanto, una indicación de inflamación. También se encontró que los compuestos de la fórmula (I) reducen significativamente la hepatoesteatosis en ratones alimentados con una dieta alta en carbohidratos y sin grasas.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula

(I) pueden usarse para tratar NAFLD. En algunas modalidades, el tratamiento de NAFLD puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar NASH. En algunas modalidades, el tratamiento de NASH puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en NASH. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en NASH. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de esteatosis hepática o reducir la esteatosis hepática existente en NAFLD o NASH.

Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para tratar NAFLD. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para tratar NASH. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para tratar el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en NASH. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para tratar el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en NASH. Algunas modalidades pueden incluir el uso

de los compuestos de la fórmula (I) para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de esteatosis hepática o reducir la esteatosis hepática existente en NAFLD o NASH.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar NAFLD. En algunas modalidades, el tratamiento de NAFLD puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar NASH. En algunas modalidades, el tratamiento de NASH puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en NASH en algunos casos. En las modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en NASH. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de esteatosis hepática o reducir la esteatosis hepática existente en NAFLD o NASH.

Colestasis

La colestasis es la reducción o interrupción del flujo de bilis que da como resultado una homeostasis alterada

de las sales biliares. Varias enfermedades hepáticas están asociadas con la colestasis, incluidos los trastornos biliares hepáticos, tales como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante, y la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral (PNALD). NAFLD y NASH también se asocian con alteración de la homeostasis de las sales biliares.

La colangitis biliar primaria se caracteriza por un deterioro progresivo de los conductos biliares que provoca la retención hepática de ácidos biliares. La colangitis esclerosante se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, lo que resulta en la estenosis de los conductos biliares, que normalmente permiten que la bilis drene de la vesícula biliar. Estos trastornos pueden provocar inflamación hepática, fibrosis y cirrosis.

La nutrición parenteral (PN) es una terapia que salva la vida de los pacientes con insuficiencia intestinal que no pueden absorber nutrientes por vía enteral. Sin embargo, la dependencia de PN a largo plazo pone a los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad hepática asociada a PN (PNALD), caracterizada por esteatosis hepática, inflamación y colestasis que pueden progresar a fibrosis y cirrosis, enfermedad hepática en etapa terminal que requiere trasplante de hígado y muerte, si no se trata.

Se ha demostrado que la alteración de la homeostasis

de las sales biliares, que contribuye a la colestasis, se asocia con un aumento de la expresión de CYP7A1, que media el paso limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, y una disminución de la expresión hepática de ABBC2, que regula la excreción canalicular de bilirrubina a través de Mrp2. Se ha demostrado que la desregulación de CYP7A1 y ABBC2 ocurre en modelos PNALD. Zhan y col., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2016; 310(2): G93-G102; Koelfat y col., *Clin Nutr.*, 2017; 36(5): 1403-1410.

Un hallazgo novedoso es que los compuestos de fórmula (I) afectaron la expresión hepática de genes implicados en la homeostasis de las sales biliares en un modelo de ratón con dieta AMLN *ob/ob*. Específicamente, los compuestos de la fórmula (I) disminuyeron simultáneamente la expresión de CYP7A1 y aumentaron la expresión de ABBC2, lo que podría ser ventajoso en el tratamiento o profilaxis de PNALD y otros trastornos hepatobiliares en los que está implicada la colestasis.

Otro hallazgo novedoso es que los compuestos de la fórmula (I) reducen la esteatosis hepática en un modelo de ratón con dieta PN oral. También se encontró que los compuestos de la fórmula (I) reducen la expresión de colágeno alfa-1 tipo 1 en un modelo de ratón con dieta AMLN *ob/ob*, lo que podría ser ventajoso en la reducción o tratamiento profiláctico de la fibrosis y/o reducción de la fibrosis existente en PNALD y trastornos caracterizados por fibrosis hepática.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar un trastorno biliar hepático. En algunas modalidades, el tratamiento de un trastorno biliar hepático es profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar la colangitis esclerosante. En algunas modalidades, el tratamiento de la colangitis esclerosante puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar la colangitis biliar primaria. En algunas modalidades, el tratamiento de la colangitis biliar primaria puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para mejorar la homeostasis de las sales biliares. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para mejorar la homeostasis de las sales biliares en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para tratar el trastorno biliar hepático. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para tratar la colangitis esclerosante. Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para tratar la colangitis biliar. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para mejorar la homeostasis de las sales

biliares. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para mejorar la homeostasis de las sales biliares en un trastorno biliar hepático tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

5 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno biliar hepático. En algunas modalidades, el tratamiento de un trastorno biliar hepático es profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden
10 usarse en la fabricación de un medicamento para tratar la colangitis esclerosante. En algunas modalidades, el tratamiento de la colangitis esclerosante puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento
15 para tratar la colangitis biliar primaria. En algunas modalidades, el tratamiento de la colangitis biliar primaria puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para mejorar la homeostasis de las sales biliares.
20 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para mejorar la homeostasis de las sales biliares en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

25 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula

(I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria. En
5 algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

10 Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis
15 biliar primaria. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

20 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o
25 colangitis biliar primaria. En algunas modalidades, los

compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en un trastorno biliar hepático, tal como colangitis esclerosante o colangitis biliar primaria.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para tratar PNALD. En algunas modalidades, el tratamiento de PNALD puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para mejorar la homeostasis de las sales biliares en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de esteatosis hepática o reducir la esteatosis hepática existente en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en PNALD.

Algunas modalidades pueden incluir el uso de compuestos de la fórmula (I) para tratar PNALD. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para mejorar la homeostasis de las sales biliares

en PNALD. Algunas modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de la inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en PNALD. Algunas
5 modalidades pueden incluir el uso de los compuestos de la fórmula (I) para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o reducir la fibrosis hepática existente en PNALD.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula
10 (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar PNALD. En algunas modalidades, el tratamiento de PNALD puede ser profiláctico. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para mejorar la homeostasis de las sales biliares
15 en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de esteatosis hepática o reducir la esteatosis hepática existente en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden
20 usarse en la fabricación de un medicamento para reducir o tratar profilácticamente el desarrollo de inflamación hepática o reducir la inflamación hepática existente en PNALD. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser usado en la fabricación de un medicamento para reducir o
25 tratar profilácticamente el desarrollo de fibrosis hepática o

reducir la fibrosis hepática existente en PNALD.

Dosificación y administración

Una dosis diaria adecuada de un compuesto como se describe, tal como un compuesto de la fórmula (I), puede oscilar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 2 g, tal como entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis diaria varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 mg. En al menos una modalidad, la dosis diaria varía de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg. En al menos una modalidad, la dosis diaria es de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg,

	aproximadamente	110	mg,	aproximadamente	120	mg,
	aproximadamente	125	mg,	aproximadamente	130	mg,
	aproximadamente	140	mg,	aproximadamente	150	mg,
	aproximadamente	160	mg,	aproximadamente	170	mg,
5	aproximadamente	175	mg,	aproximadamente	180	mg,
	aproximadamente	190	mg,	aproximadamente	200	mg,
	aproximadamente	225	mg,	aproximadamente	250	mg,
	aproximadamente	275	mg,	aproximadamente	300	mg,
	aproximadamente	325	mg,	aproximadamente	350	mg,
10	aproximadamente	375	mg,	aproximadamente	400	mg,
	aproximadamente	450	mg,	aproximadamente	500	mg,
	aproximadamente	550	mg,	aproximadamente	600	mg,
	aproximadamente	650	mg,	aproximadamente	700	mg,
	aproximadamente	750	mg,	aproximadamente	800	mg,

15 aproximadamente 850 mg, o aproximadamente 900 mg. El compuesto (s) se puede administrar, por ejemplo, una, dos o tres veces al día. En al menos una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg por dosis. En algunas

20 modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg. En al menos una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día.

En algunas modalidades, la dosis se puede

25 proporcionar en una dosis al día o en múltiples dosis al día.

Por ejemplo, se puede proporcionar una dosis diaria en dos dosis por día, tres dosis por día o cuatro dosis por día. En algunas modalidades, se proporciona una dosis diaria en una sola dosis por día.

5 En algunas modalidades, es posible que la dosis no se administre todos los días. En algunas modalidades, la dosis se puede administrar cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, dos veces por semana o una vez por semana.

 En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula
10 (I) se administra una vez al día a una dosis de 30 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 40 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 50 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la
15 fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 75 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 100 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 150 mg. En algunas modalidades, el
20 compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 200 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 250 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día a una dosis de 300 mg.

25 Una "cantidad farmacéuticamente activa" se refiere a

una cantidad que conducirá a los efectos farmacológicos y/o terapéuticos deseados, es decir, una cantidad del producto de combinación que es eficaz para lograr su propósito pretendido. Si bien las necesidades individuales de los pacientes pueden
5 variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades eficaces del producto de combinación está dentro del conocimiento de la técnica. Generalmente, el régimen de dosificación para tratar una afección con el producto de combinación de esta invención se selecciona de acuerdo con una
10 variedad de factores, que incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y afección médica del paciente.

A menos que se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc., usados en la descripción y
15 las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos en vista del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. Por consiguiente, a menos que se indique de
20 otra manera, los parámetros numéricos expuestos en la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se pretendan obtener. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de las modalidades son
25 aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los

ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de forma inherente ciertos errores que resultan de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos, etc.

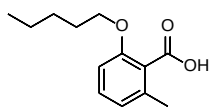
5 La presente invención no está destinada a limitarse a las modalidades que se muestran en el presente documento, sino que se le concederá el alcance más amplio de acuerdo con los principios y características novedosas que se describen en el presente documento. Los expertos en la técnica reconocerán,
 10 o serán capaces de determinar, usando únicamente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los procedimientos, modalidades, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos en el presente documento. Se considera que tales equivalentes están dentro del alcance de la
 15 invención. Las invenciones descritas se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de las invenciones.

Ejemplos de compuestos de la fórmula (I)

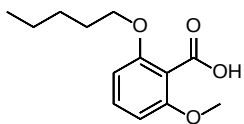
20 La presente descripción se refiere a los siguientes ejemplos no limitantes de compuestos de la fórmula (I).

Grupo 1

Ejemplo 1.

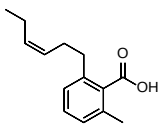


25 Ácido 2-metil-6-(pentiloxi)benzoico.

Ejemplo 2.

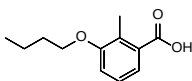
Ácido 2-metoxi-6-(pentiloxi)benzoico.

5

Ejemplo 3.

Ácido (Z)-2-(hex-3-en-1-il)-6-metilbenzoico.

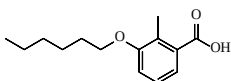
10

Grupo 2**Ejemplo 1.**

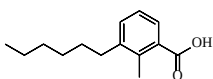
Ácido 3-butoxi-2-metilbenzoico.

Ejemplo 2.

15

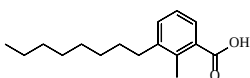


Ácido 3-(hexiloxi)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 3.

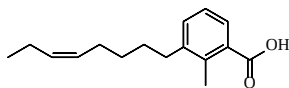
20

Ácido 3-hexil-2-metilbenzoico.

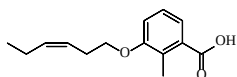
Ejemplo 4.

Ácido 2-metil-3-octilbenzoico.

25

Ejemplo 5.

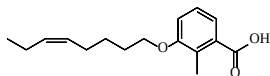
Ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-il)benzoico.

5 **Ejemplo 6.**

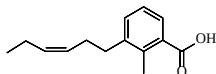
Ácido (Z)-3-(hex-3-en-1-iloxi)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 7.

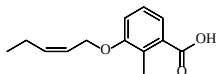
10



Ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-iloxi)benzoico.

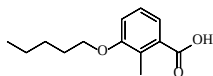
Ejemplo 8.15

Ácido (Z)-3-(hex-3-en-1-il)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 9.

Ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico ("compuesto B").

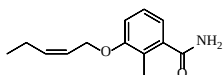
20

Ejemplo 10.

Ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico ("compuesto A").

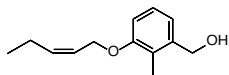
Ejemplo 11.

25



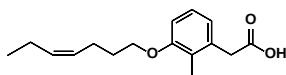
(Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzamida ("compuesto C").

Ejemplo 12.



5 (Z)-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)metanol.

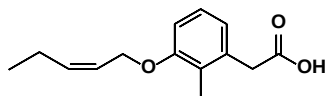
Ejemplo 13.



Ácido (Z)-2-(3-(hept-4-en-1-iloxi)-2-metilfenil)acético.

Ejemplo 14.

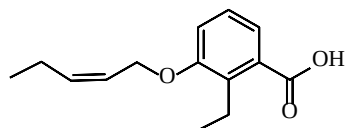
10



Ácido (Z)-2-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)acético.

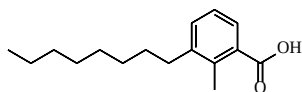
Ejemplo 15.

15



Ácido (Z)-2-etil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

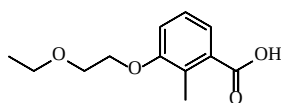
Ejemplo 16.



20

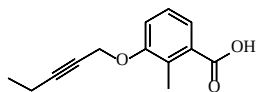
Ácido 2-metil-3-octilbenzoico.

Ejemplo 17.

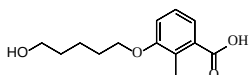


25

Ácido 3-(2-etoxietoxi)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 18.

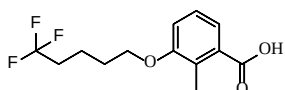
Ácido 2-metil-3-(pent-2-in-1-iloxi)benzoico.

5 **Ejemplo 19.**

Ácido 3-((5-hidroxipentil)oxi)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 20.

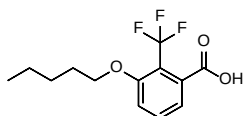
10



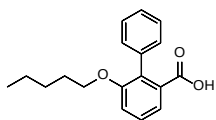
Ácido 2-metil-3-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)benzoico.

Ejemplo 21.

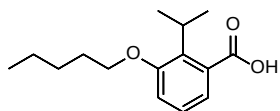
15



Ácido 3-(pentiloxi)-2-(trifluorometil)benzoico.

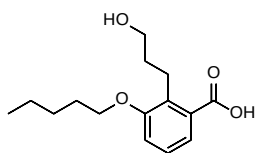
Ejemplo 22.20

Ácido 6-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

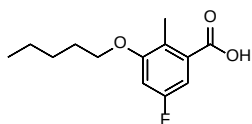
Ejemplo 23.

Ácido 2-isopropil-3-(pentiloxi)benzoico.

25

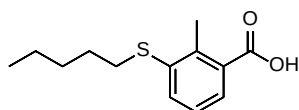
Ejemplo 24.

5 Ácido 2-(3-hidroxipropil)-3-(pentiloxi)benzoico.

Ejemplo 25.

Ácido 5-fluoro-2-metil-3-(pentiloxi)benzoico.

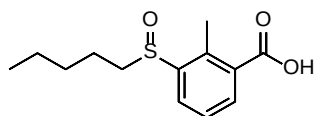
10 **Ejemplo 26.**



Ácido 2-metil-3-(pentiltio)benzoico.

Ejemplo 27.

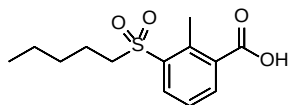
15



Ácido 2-metil-3-(pentilsulfinil)benzoico.

Ejemplo 28.

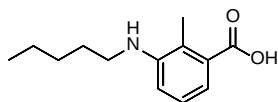
20



Ácido 2-metil-3-(pentilsulfonil)benzoico.

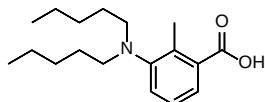
Ejemplo 29.

25



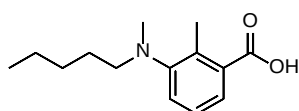
Ácido 2-metil-3-(pentilamino)benzoico.

Ejemplo 30.



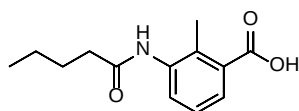
5 Ácido 3-(dipentilamino)-2-metilbenzoico.

Ejemplo 31.



Ácido 2-metil-3-(metil(pentil)amino)benzoico.

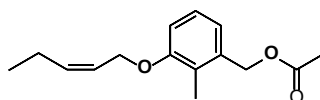
10 **Ejemplo 32.**



Ácido 2-metil-3-pentanamidobenzoico.

Ejemplo 33.

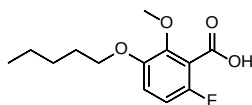
15



Acetato de (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)bencilo.

Ejemplo 34.

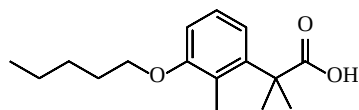
20



Ácido 6-fluoro-2-metoxi-3-(pentiloxi)benzoico.

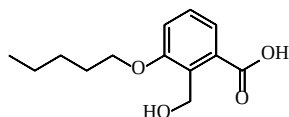
Ejemplo 35.

25



Ácido 2-metil-2-(2-metil-3-(pentiloxi)fenil)propanoico.

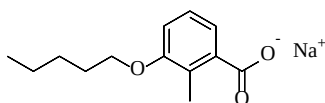
Ejemplo 36.



5

Ácido 2-(hidroximetil-(3-(pentiloxi)benzoico.

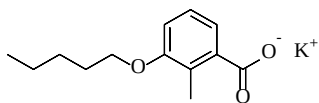
Ejemplo 37.



2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de sodio.

10

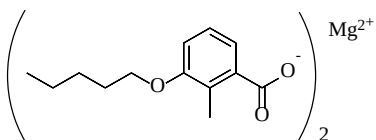
Ejemplo 38.



2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de potasio.

Ejemplo 39.

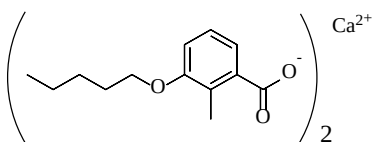
15



2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de magnesio.

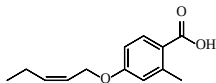
Ejemplo 40.

20

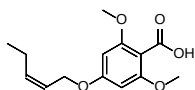


2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de calcio.

25

Grupo 3**Ejemplo 1.**

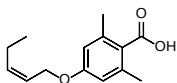
5 Ácido (Z)-2-metil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

Ejemplo 2.

Ácido (Z)-2,6-dimetoxi-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

Ejemplo 3.

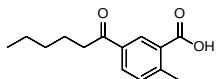
10



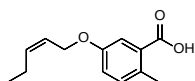
Ácido (Z)-2,6-dimetil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

Grupo 4**Ejemplo 1.**

15

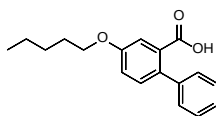


Ácido 5-hexanoil-2-metilbenzoico.

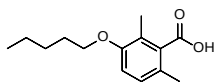
Ejemplo 2.

20

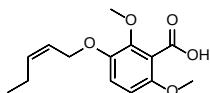
Ácido (Z)-2-metil-5-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

Ejemplo 3.

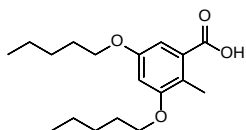
25 Ácido 4-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

Ejemplo 4.

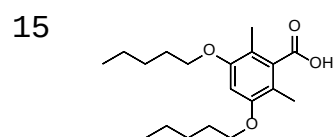
Ácido 2,6-dimetil-3-(pentiloxi)benzoico.

5 **Ejemplo 5.**

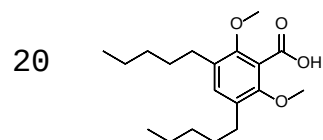
Ácido (Z)-2,6-dimetoxi-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico.

Grupo 510 **Ejemplo 1.**

Ácido 2-metil-3,5-bis(pentiloxi)benzoico.

Ejemplo 2.

Ácido 2,6-dimetil-3,5-bis(pentiloxi)benzoico.

Ejemplo 3.

Ácido 2,6-dimetoxi-3,5-dipentilbenzoico.

Métodos sintéticos generales para los compuestos descritos en este documento.

25 En general, todos los compuestos de la presente

invención pueden prepararse mediante métodos convencionales, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles y/o preparables convencionalmente. Los pasos sintéticos clave pueden incluir

5 reacciones de acoplamiento cruzado, reacciones de formación de éter como reacciones de tipo Mitsunobu, reacciones de Friedel-Craft, reacciones de sustitución nucleofílica aromática y reacciones de interconversión de grupos funcionales (FGI). También se apreciará que en algunas de las reacciones puede ser

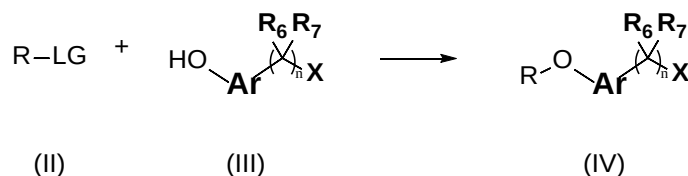
10 necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una porción ácida mediante métodos químicos convencionales. Las sales se pueden preparar *in situ* o en una etapa separada.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden

20 preparar mediante los siguientes procedimientos generales:

Método I:



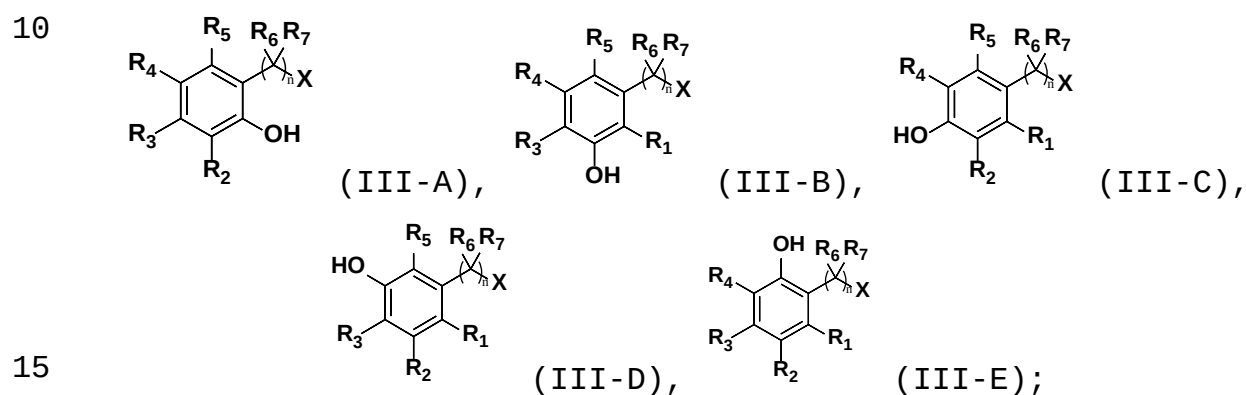
25 Los compuestos de la fórmula (II) y (III) están

disponibles comercialmente, o ya se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. El grupo saliente (LG) presente en los compuestos de la fórmula (II) puede ser, por ejemplo, un mesilato, un
5 tosilato o un halógeno adecuado, tal como bromo o cloro. R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X
10 comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada uno de los cuales comprende opcionalmente un grupo protector. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos protectores adecuados basándose en el resultado deseado.

15 Usando el Método I, los alcoholes de la fórmula (III) pueden reaccionar en una reacción de sustitución con un compuesto de la fórmula (II) en la presencia de una base tal como un hidruro metálico, por ejemplo NaH, un hidróxido metálico, por ejemplo NaOH, un alcóxido de metal, por ejemplo
20 NaOEt, un carbanión metálico, por ejemplo n-butilitio, o un carbonato metálico, por ejemplo K₂CO₃ en un disolvente o sistema disolvente apropiado. Los sistemas de disolventes adecuados pueden incluir una mezcla de dos fases y el uso de un catalizador de transferencia de fase, opcionalmente en
25 presencia de calor adicional. El método I también puede incluir

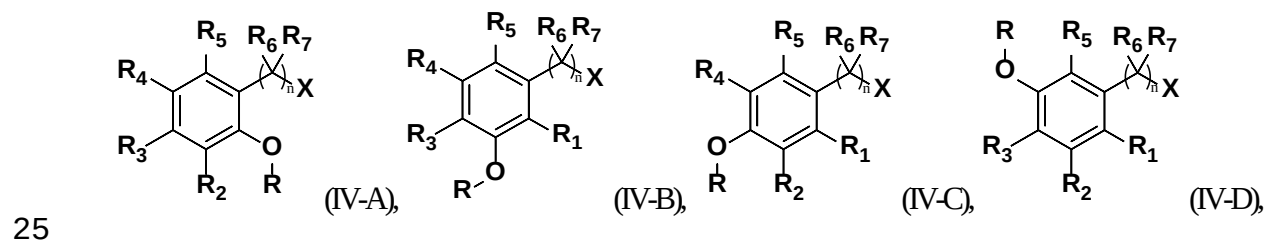
pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del Método I pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV).

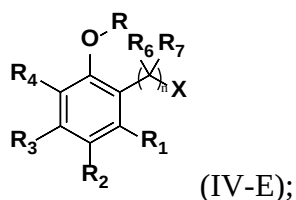
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (III) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (IIIA)-(IIIE):



en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I).

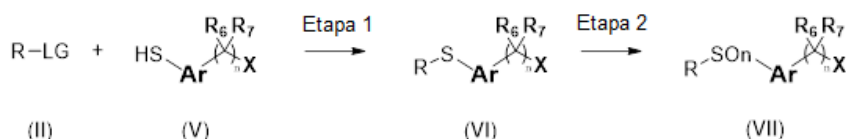
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (IV) pueden comprender cualquiera de las fórmulas (IV-A)-(IV-E):





en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X
 5 comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores
 para la fórmula (I); y donde R es un grupo opcionalmente
 sustituido seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo y
 alquinilo.

Método II:



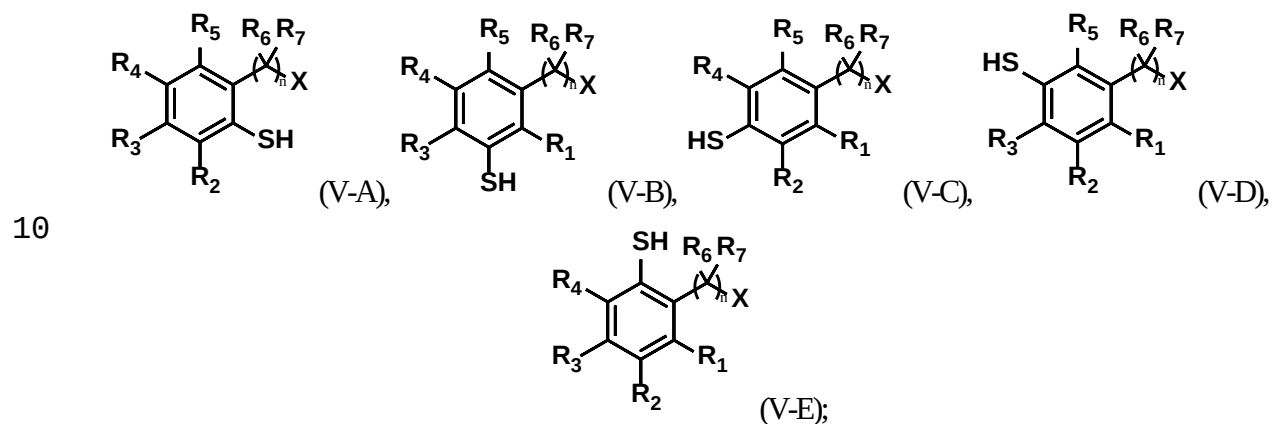
Los compuestos de la fórmula (II) y (V) están
 disponibles comercialmente, o ya se conocen en la bibliografía,
 15 o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la
 técnica. El grupo saliente (LG) presente en los compuestos de
 la fórmula (II) puede ser, por ejemplo, un mesilato, un
 tosilato o un halógeno adecuado, tal como bromo o cloro. R es
 un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo
 20 alquilo, alquenilo y alquinilo. Ar es un anillo de fenilo que
 comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2,
 R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X
 comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la
 fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un
 25 grupo protector.

Usando el método II, los tioles de la fórmula (V) pueden reaccionar en una reacción de sustitución con un compuesto de la fórmula (II) en presencia de una base tal como un hidruro metálico, por ejemplo NaH, un
5 hidróxido metálico, por ejemplo NaOH, un carbonato de metal, por ejemplo K₂CO₃, o una base orgánica, por ejemplo Et₃N en un solvente o sistema solvente apropiado para formar compuestos de la fórmula (VI) (Paso 1). Los sistemas de disolventes adecuados pueden incluir una
10 mezcla de dos fases y el uso de un catalizador de transferencia de fase opcionalmente en presencia de calor adicional. El método II también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede
15 incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método II pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (VII).

Los correspondientes sulfóxidos y sulfonas del
20 compuesto (VI) se pueden preparar por oxidación de los tioéteres con un agente oxidante adecuado (etapa 2). Los ejemplos de agentes oxidantes son ácido m-cloro-perbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y oxona (peroximonosulfato de potasio). Al usar 1 equivalente o
25 menos del agente oxidante, el producto principal es

típicamente el sulfóxido ($n = 1$). Al usar un agente oxidante en exceso, el producto principal es típicamente la sulfona ($n = 2$).

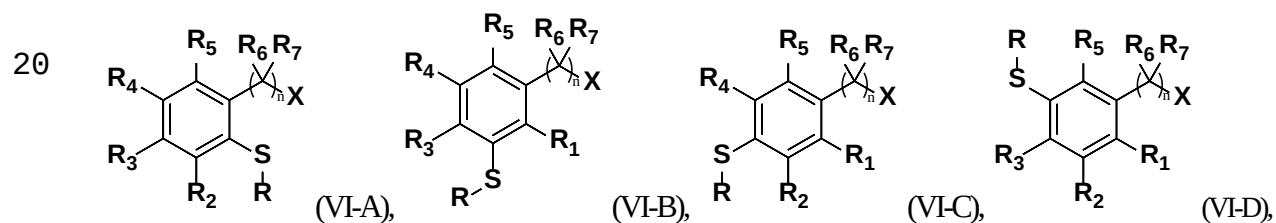
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (V) pueden describirse con cualquiera de las fórmulas (V-A)-(V-E):

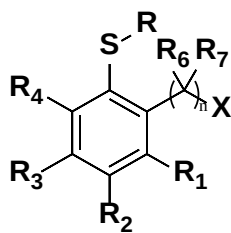


en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno grupos de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I).

15

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (VI) pueden comprender cualquiera de las fórmulas (VI-A)-(VI-E):

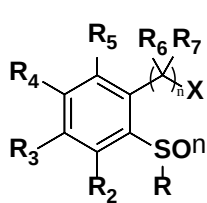




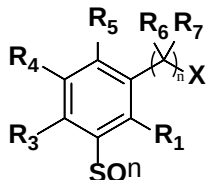
(VI-E);

5 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I); y donde R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

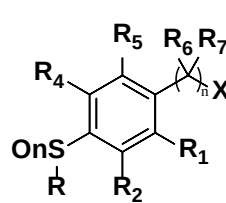
10 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (VII) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (VII-A)-(VII-E):



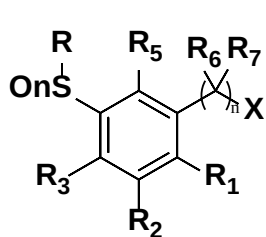
(VII-A),



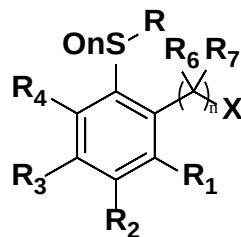
(VII-B),



(VII-C),

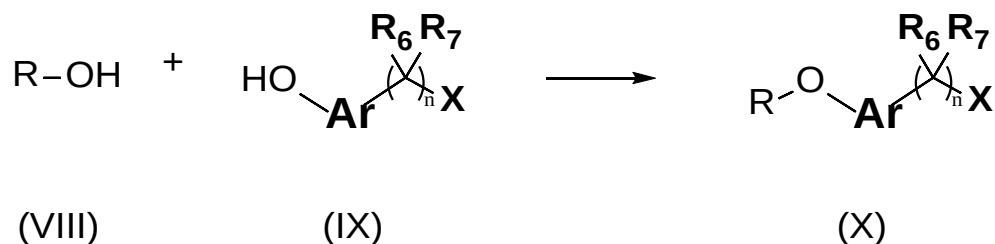


(VII-D),



(VII-E);

20 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I); y donde R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, y n es 1 o 2.

Método III:

Los compuestos de la fórmula (VIII) y (IX) están disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo y un grupo aromático, como arilo. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

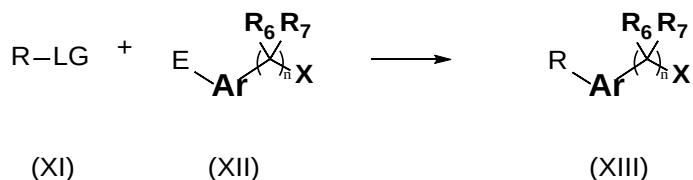
Usando el método III, el alcohol de la fórmula (IX) puede reaccionar con compuestos de la fórmula (VIII), en condiciones clásicas o no clásicas de Mitsunobu, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El método III también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método III pueden comprender el uso de un

catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (X).

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (IX) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (III), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D) o (III-E), como se describió anteriormente.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (X) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (IV), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (IV-D) o (IV-E), como se describió anteriormente.

Método IV:



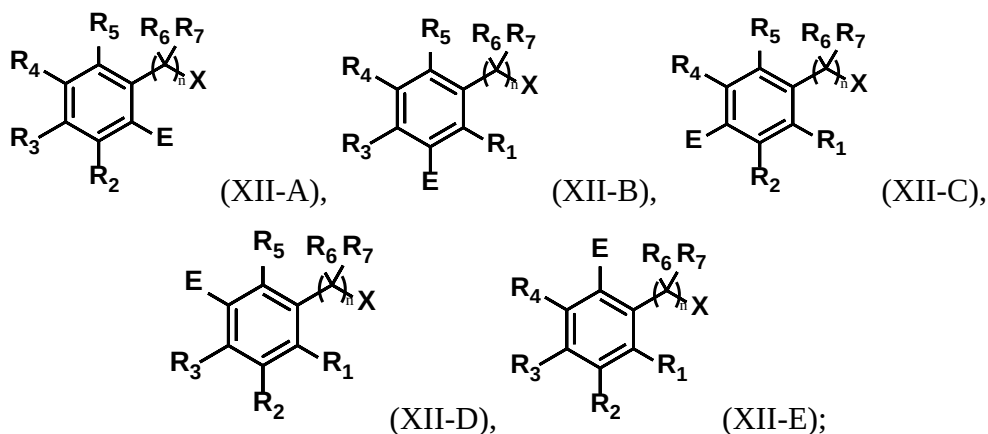
Los compuestos de la fórmula (XI) y (XII) están disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. El grupo saliente (LG) presente en los compuestos de la fórmula (XI) puede ser, por ejemplo, un hidruro, un triflato, un tosilato o un halógeno adecuado, como bromo o yoduro. El grupo saliente (E) presente en los compuestos de la fórmula (XII) son elementos basados en boro, cobre, magnesio, silicio, estaño o zinc. R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y un grupo aromático, como arilo. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro

sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

El método IV representa varias reacciones de acoplamiento cruzado en las que los fragmentos (XI) y (XII) se unen con la ayuda de un catalizador metálico, por ejemplo, complejos basados en paladio, cobre, hierro, cobalto o níquel, para formar un enlace carbono-carbono entre los fragmentos. Estas reacciones de acoplamiento cruzado se pueden realizar en condiciones clásicas o no clásicas de Heck, Kumada, Negishi, Sonogashira, Stille o Suzuki, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes adecuados (LG' y E), catalizadores y condiciones de reacción basándose en el resultado deseado. El método IV también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método IV pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIII).

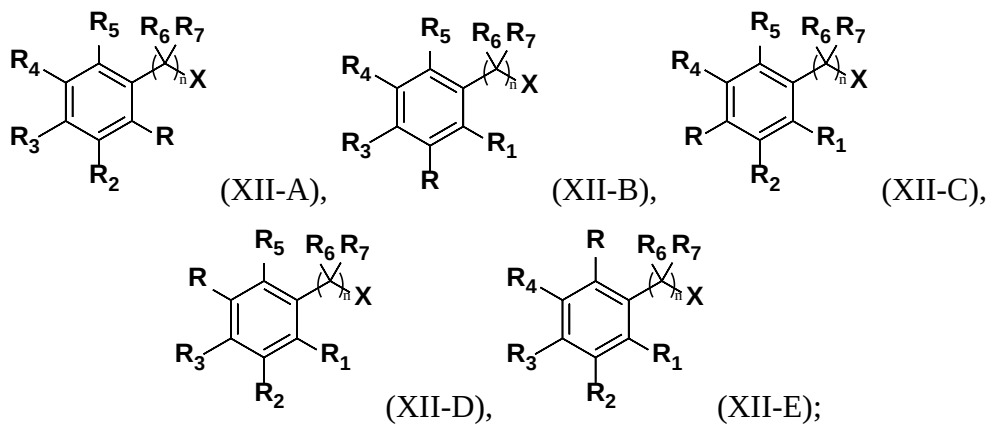
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XII) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas

(XII-A) - (XII-E) :

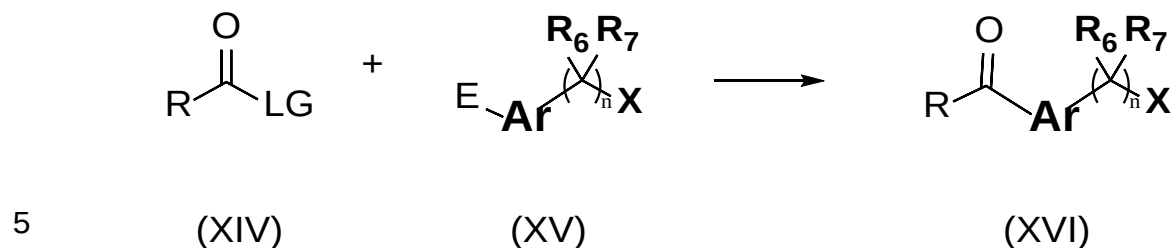


10 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno grupos de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I).

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XIII) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (XIII-A) - (XIII-E) :



20 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I); y en el que R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, alquenilo, un grupo alquinilo y un grupo aromático.

Método V:

Los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) están disponibles comercialmente, o ya se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. El grupo LG- presente en los compuestos de la fórmula (XIV) puede ser, por ejemplo, un halógeno, tal como cloro, o un grupo tioalquilo (SR'). El grupo (E) presente en los compuestos de la fórmula (XV) puede ser un grupo Sn (alquilo) 3 o un grupo BR₂ (es decir, un ácido borónico o un grupo éster borónico cíclico o acíclico). R es un grupo alilo, alquenilo o arilo. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅. Los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

El método V representa reacciones de acoplamiento cruzado en las que los fragmentos (XIV) y (XV) se unen con la ayuda de un catalizador metálico, por ejemplo, complejos a base de paladio o cobre. Estas reacciones de acoplamiento

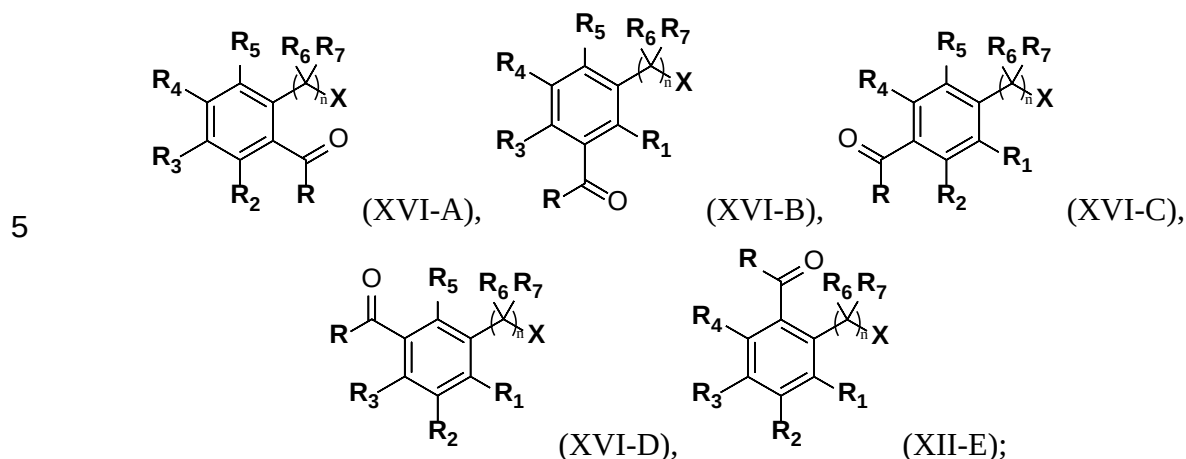
cruzado se pueden realizar en condiciones de acoplamiento de Stille o de Liebeskind-Srogl clásicas o no clásicas, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes
5 adecuados (LG y E), catalizadores y condiciones de reacción basándose en el resultado deseado. El método V también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un
10 ácido carboxílico. Algunas modalidades del método V pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVI).

Los compuestos de la fórmula (XVI) también se pueden formar cuando los compuestos de la fórmula (XV)
15 reaccionan con compuestos de la fórmula R-LG, donde el grupo LG- puede ser, por ejemplo, un triflato o un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo en presencia de CO en condiciones clásicas o no clásicas de acoplamiento cruzado de Stille-Carbonilativo.

20 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XV) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XII), (XII-A), (XII-B), (XII-C), (XII-D) o (XII-E), como se describió anteriormente.

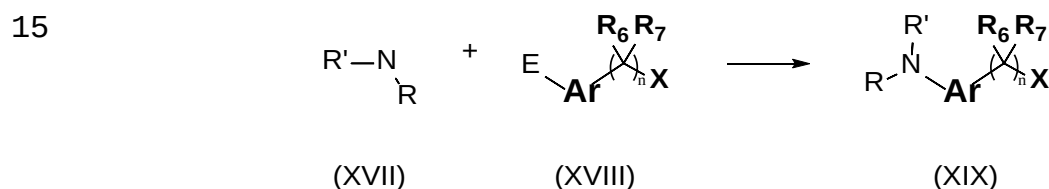
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula
25 (XVI) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas

(XVI-A) - (XVI-E) :



en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X
 10 comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores
 para la fórmula (I); y en el que R es un grupo opcionalmente
 sustituido seleccionado entre alquilo, alquenilo, un grupo
 alquinilo y un grupo aromático.

Método VI:



Los compuestos de la fórmula (XVII) y (XVIII) están
 disponibles comercialmente, o ya se conocen en la bibliografía,
 20 o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la
 técnica. Los grupos R y R' presentes en los compuestos de la
 fórmula (XVII) pueden ser iguales o diferentes y pueden ser,
 por ejemplo, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de
 un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un
 25 grupo arilo, un grupo -COR'', o un átomo de H, siempre que

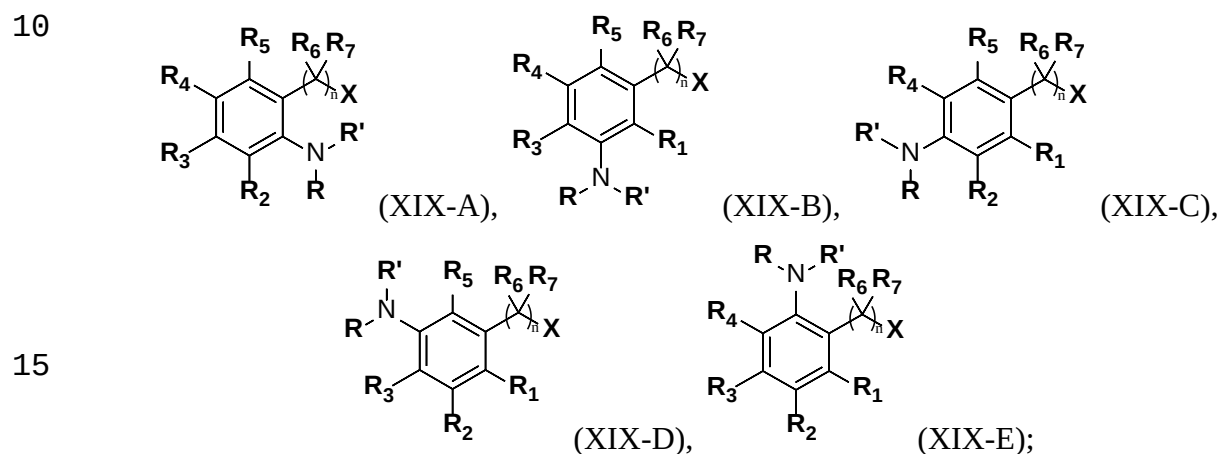
tanto R como R' no puedan ser ambos un átomo de H. El grupo R'' puede ser el mismo que R y R' excepto por un átomo de H o un grupo -COR. El grupo saliente (E) presente en los compuestos de la fórmula (XVIII) puede ser, por ejemplo, un O-triflato (OTf), un halógeno adecuado, tal como cloro, bromo o yoduro, o un ácido borónico. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

El método VI representa reacciones de acoplamiento cruzado en las que se unen dos fragmentos (XVII) y (XVIII) con la ayuda de un catalizador metálico, por ejemplo complejos basados en paladio o cobre. Estas reacciones de acoplamiento cruzado se pueden realizar en condiciones clásicas o no clásicas de aminación de Buchwald-Hartwig o de acoplamiento de Chan-Lam, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes (LG), catalizadores y condiciones de reacción adecuados basándose en el resultado deseado. El método VI también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método VI pueden

comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIX).

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XVIII) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XV), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D) o (XV-E), como se describió anteriormente.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XIX) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (XIX-A)-(XIX-E):



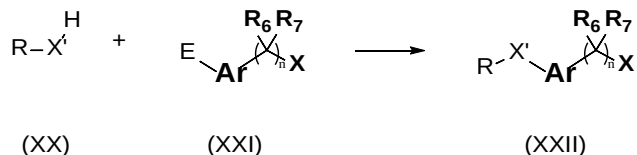
en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I); y donde los grupos R y R' presentes en los compuestos de la fórmula (XVII) pueden ser iguales o diferentes y pueden ser, por ejemplo, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un arilo grupo, un grupo -COR'' o un átomo de H, siempre que tanto R como R' no puedan ser ambos un átomo de H. El grupo R'' puede ser el mismo que R y

20

25

R' excepto por un átomo de H o un grupo -COR.

Método VII:



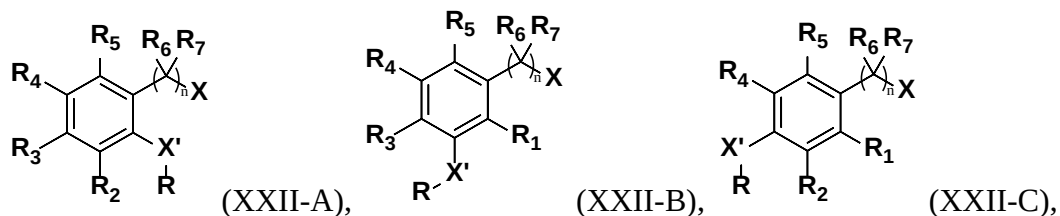
5 Los compuestos de la fórmula (XX) y (XXI) están disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. Los grupos R presentes en los compuestos de la fórmula (XX) pueden ser, por ejemplo, un grupo opcionalmente
 10 sustituido seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo y un grupo arilo. X' es O o S. El grupo saliente (E) presente en los compuestos de la fórmula (XXI) puede ser, por ejemplo, un O-triflato (OTf), o un halógeno adecuado, tal como cloro, bromo o yoduro o un
 15 ácido borónico. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente
 20 un grupo protector.

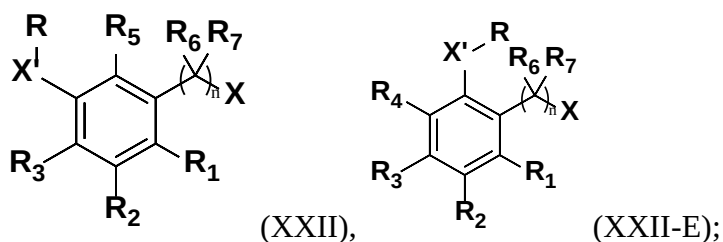
El método VII representa reacciones de acoplamiento cruzado en las que dos fragmentos (XX) y (XXI) se unen con la ayuda de un catalizador metálico, por ejemplo, complejos basados en paladio o cobre. Estas reacciones de acoplamiento

cruzado pueden realizarse en condiciones de tipo de reacción de Buchwald-Hartwig, de condensación de Ullman o de acoplamiento de Chan-Lam, clásicas o no clásicas, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes (E), catalizadores y condiciones de reacción adecuados basándose en el resultado deseado. El método VII también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores, por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método VII pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXII).

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XXI) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XV), (XV-A), (XV-B), (XV-C), (XV-D) o (XV-E), como se describió anteriormente.

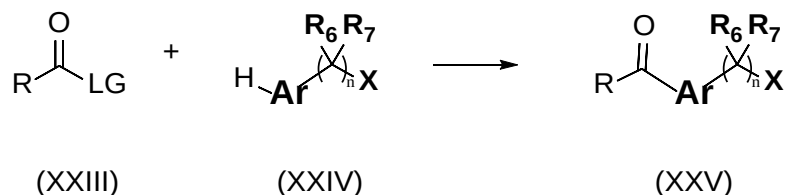
En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XXII) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (XXII-A)-(XXII-E):





5 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cada uno cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I); n es 0, 1 o 2; y R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre los grupos de alquilo, alquenilo y alquinilo.

10 Método VIII

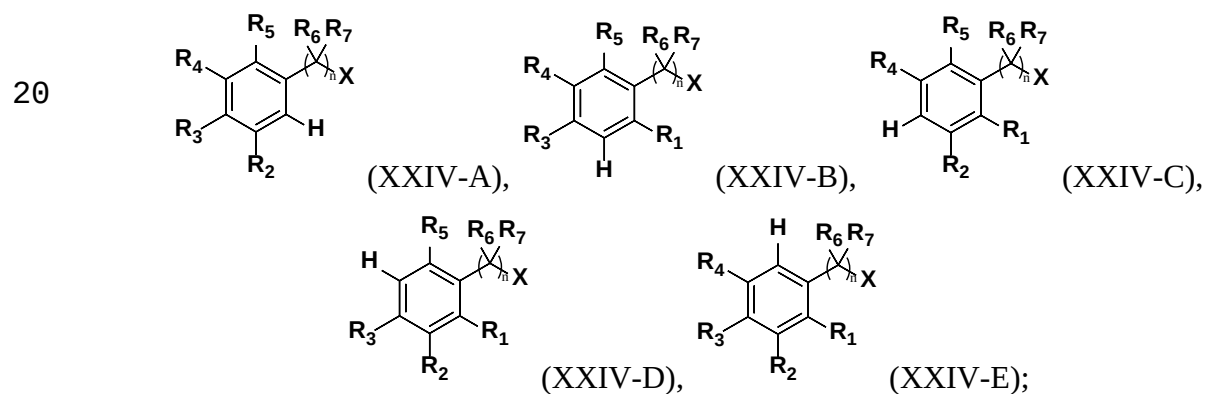


Los compuestos de la fórmula (XXIII) y (XXIV) están
 15 disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. El grupo LG- presente en los compuestos de la fórmula (XXIII) puede ser, por ejemplo, un halógeno, tal como cloro, o un grupo RCOO. R es un grupo alilo, alquenilo o arilo. Ar es un anillo
 20 de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

25 El método VIII representa reacciones de sustitución

aromática electrofílica en las que los fragmentos (XXIII) y (XXIV) se unen con la ayuda de un ácido de Lewis, por ejemplo complejos basados en aluminio, hierro, zinc, boro o titanio. Estas reacciones se pueden realizar en condiciones de acoplamiento de acilación de Friedel Crafts clásicas o no clásicas, usando métodos familiares para los expertos en la técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes (LG), catalizadores y condiciones de reacción adecuados basándose en el resultado deseado. El método VIII también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método VIII pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXV).

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XXIV) pueden describirse mediante cualquiera de las fórmulas (XXIV-A)-(XXIV-E):

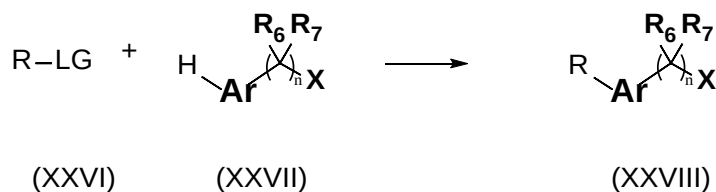


En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula

(XXV) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XVI), (XVI-A), (XVI-B), (XVI-C), (XVI-D) o (XVI-E), como se describió anteriormente.

Método IX

5



Los compuestos de la fórmula (XXVI) y (XXVII) están disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. El grupo LG- presente en los compuestos de la fórmula (XXIII) puede ser, por ejemplo, un halógeno, tal como cloro. R es un grupo alilo, alquenilo o arilo. Ar es un anillo de fenilo que comprende cuatro sustituyentes seleccionados entre: R1, R2, R3, R4 y R5. Los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y X comprenden cualquiera de las modalidades anteriores para la fórmula (I), cada una de las cuales comprende opcionalmente un grupo protector.

El método IX representa reacciones de sustitución aromática electrofílica en las que los fragmentos (XXIII) y (XXIV) se unen con la ayuda de un ácido de Lewis, por ejemplo, complejos basados en aluminio, hierro, zinc, boro o titanio. Estas reacciones se pueden realizar en condiciones de acoplamiento de alquilación de Friedel Crafts clásicas o no clásicas, usando métodos familiares para los expertos en la

técnica. El experto en la técnica podrá seleccionar grupos salientes (LG), catalizadores y condiciones de reacción adecuados basándose en el resultado deseado. El método IX también puede incluir pasos opcionales para agregar y eliminar
5 grupos protectores. Por ejemplo, la eliminación de grupos protectores puede incluir convertir un grupo éster en un ácido carboxílico. Algunas modalidades del método IX pueden comprender el uso de un catalizador y/o calor para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXVIII).

10 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XXVII) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XXIV), (XXIV-A), (XXIV-B), (XXIV-C), (XXIV-D) o (XXIV-E), como se describió anteriormente.

 En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula
15 (XXVIII) pueden describirse mediante compuestos de la fórmula (XVI), (XVI-A), (XVI-B), (XVI-C), (XVI-D) o (XVI-E), como se describió anteriormente.

 La sección de ejemplificación a continuación proporciona esquemas de reacción generales y ejemplos
20 específicos, pero no limitativos, para la síntesis de compuestos de la fórmula I.

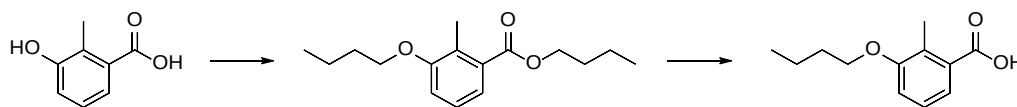
Ejemplos de síntesis

 La presente descripción puede describirse
adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes,
25 en los que se pueden usar técnicas estándar conocidas por el

químico experto y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos cuando sea apropiado. Se entiende que el experto en la técnica imaginará modalidades adicionales consistentes con la descripción proporcionada en este documento.

5 A menos que se indique de otra manera, las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, típicamente en el intervalo entre 18-25 °C con disolventes de calidad HPLC en condiciones anhidras. Las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria al vacío. La cromatografía en
10 columna se realizó mediante el procedimiento ultrarrápido sobre gel de sílice. Los valores de desplazamiento de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un instrumento Bruker Avance DPX 200 o 300, o en un instrumento AVII 400 con multiplicidades de picos descritas como sigue: s, singlete; d,
15 doblete; dd, doble doblete; t, triplete; c, cuarteto; p, penteto; m, multiplete; amp., amplio. Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas Gl956A (electropulverización, 3000 V) cambiando el modo de ionización positivo y negativo. Los rendimientos informados son
20 ilustrativos y no representan necesariamente el rendimiento máximo alcanzable.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-butoxi-2-metilbenzoico:



Paso 1:

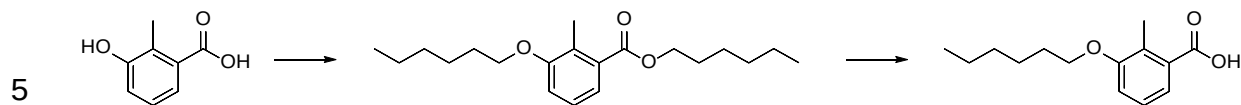
A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (0.913 g, 6 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (3.32 g, 24.00 mmol) y 1-yodobutano (2.05 ml, 18.01 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 3-butoxi-2-metilbenzoato de butilo (1.55 g, 5.86 mmol, rendimiento del 98%) como un sólido. MS (electropulverización): 287.0 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 3-butoxi-2-metilbenzoato de butilo (1.6 g, 6.0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (1.0 g, 23.8 mmol) en H₂O (5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La TLC no mostró reacción. Se añadió EtOH (5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 noches, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1-2 con HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc con HCOOH al 5% 90/10) proporcionó el ácido 3-butoxi-2-metilbenzoico (0.81 g, 3.85 mmol, rendimiento del 63.6%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, 1H), 7.33-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 2.55 (s, 3H),

1.94-1.74 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (electropulverización): 207.0 [M-H]⁻.

Ejemplo 2: Preparación del ácido 3-(hexiloxi)-2-metilbenzoico:



Paso 1:

A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (0.913 g, 6.00 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (2.49 g, 18.02 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 1-yodohexano (3.6 ml, 24.39 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió Et₂O (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 25 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el 3-(hexiloxi)-2-metilbenzoato de hexilo (1.92 g, 5.99 mmol, 100% rendimiento del 100%).

10

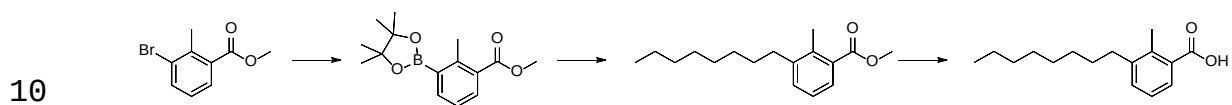
15

Paso 2:

A una solución de 3-(hexiloxi)-2-metilbenzoato de hexilo (1.92 g, 5.99 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiOH·H₂O (2.1 g, 50.0 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 2 noches a temperatura ambiente y durante 1 noche a 50 °C. La reacción fue incompleta. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en dioxano (20.00 ml) y agua (20.00 ml) y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se acidificó con HCl 6 M (15 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). Las 25 fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y

se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano: EtOAc - 0:100,10:90) proporcionó el ácido 3-(hexiloxi)-2-metilbenzoico (0.33 g, 1.41 mmol, rendimiento del 23.6%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.56 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.00-0.86 (m, 3H). MS (electropulverización): 235.1 [M-H] $^-$.

Ejemplo 3: Preparación del ácido 2-metil-3-octilbenzoico:



Paso 1:

A una solución de 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (4.8 g, 21 mmol) en DMSO (250 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5.3 g, 21 mmol), AcOK (6.17 g, 62.9 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)) (0.613 g, 0.838 mmol) en atmósfera de N $_2$ a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con agua (2 x 200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó (Na $_2$ SO $_4$), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 98/2-95/5) proporcionó el 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

15

20

25

dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2.3 g, 8.3 mmol, rendimiento del 40%) en la forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.75 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

5 **Paso 2:**

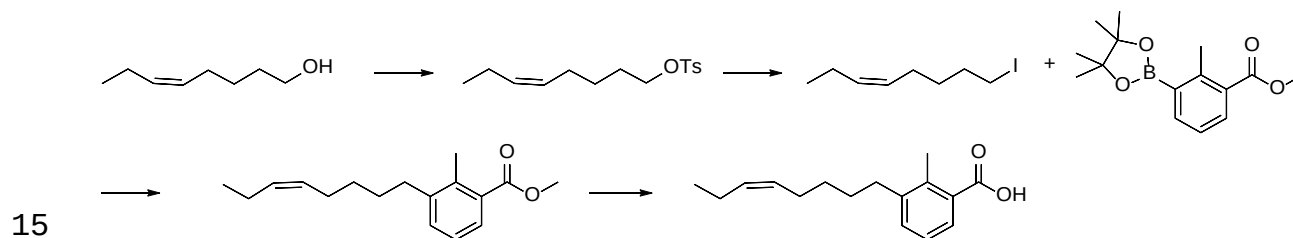
A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.537 g, 1.943 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió LiOtBu (0.311 g, 3.89 mmol), CuI (0.056 g, 0.292 mmol) y 1-yodooctano (0.526 ml, 2.92 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et₂O (150 ml), se filtró a través de un lecho de sílice que se lavó con EtOAc (150 ml). El filtrado se concentró y se sometió a evaporación instantánea (heptano/EtOAc 99/1, 98/2) para producir el 2-metil-3-octilbenzoato de metilo (320 mg, 1.22 mmol, rendimiento del 62.8%) como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.47 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 10H), 0.80 (t, 3H).

20 **Paso 3:**

A una solución de 2-metil-3-octilbenzoato de metilo (300 mg, 1.143 mmol) en etanol (10 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió una solución de LiOH $\cdot$ H₂O (384 mg, 9.15 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 1-

2 con HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc/HCOOH 90/10/0.1-88/12/0.1) proporcionó el ácido 2-metil-3-octilbenzoico (200 mg, 0.767 mmol, rendimiento del 67.1%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 10H), 0.91 (t, 3H). MS (electropulverización): 247.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 4: Preparación del ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-il)benzoico:



Paso 1:

A una solución de (Z)-oct-5-en-1-ol (5.88 ml, 39.0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (14.87 g, 78 mmol) seguido de TEA (7.89 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, se vertió sobre agua helada (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 ml).

La fase orgánica combinada se concentró al vacío. Al residuo se le añadió piridina (13 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se

añadió heptano (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), HCl 1 M (acuoso, 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 90/10) proporcionó el 4-
 5 metilbencenosulfonato de (Z)-oct-5-en-1-ilo (8.6 g, 30.5 mmol, 78% de rendimiento) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). MS
 10 (electropulverización): 305.0 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (Z)-oct-5-en-1-ilo (2.0 g, 7.1 mmol) en acetona (25 ml) se le añadió yoduro de sodio (1.7 g, 11.3 mmol) y la mezcla se agitó
 15 a temperatura ambiente durante 2 noches. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió Et₂O (100 ml) y la fase orgánica resultante se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el (Z)-8-yodo-oct-3-eno. (1.1 g, 4.6 mmol, rendimiento
 20 del 65.2%) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50-5.26 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

Paso 3:

A una solución del 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 25 1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.8 g, 2.9 mmol)

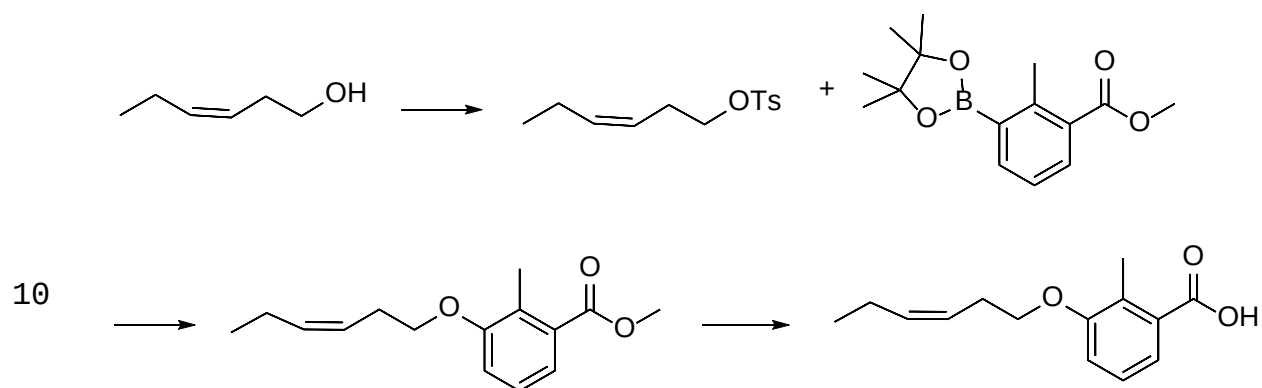
en DMF (40 ml) se le añadió t-butoxido de litio (0.464 g, 5.79 mmol), yoduro de cobre (I) (0.083 g, 0.435 mmol) y (Z)-8-yodoct-3-eno (1.035 g, 4.35 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et₂O (150 ml), se filtró a través de un lecho de sílice, que se lavó con EtOAc (150 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 99/1, 98/2) para producir el 2-metil-3-(oct-5-en-1-il)benzoato de (Z)-metilo (0.3 g, 1.2 mmol, rendimiento del 40%) como un aceite. MS (electropulverización): 283.1 [M+Na]⁺.

Paso 4:

A una solución de 2-metil-3-(oct-5-en-1-il)benzoato de (Z)-metilo (284 mg, 1.09 mmol) en EtOH (10 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (366 mg, 8.73 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 1-2 con HCl 1 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc/HCOOH 80/10/0.1), seguida de HPLC preparativa proporcionó el ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-il)benzoico (125 mg, 0.498 mmol, 45.6% de rendimiento) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H),

5.39-5.16 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (electropulverización): 245.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 5: Preparación del ácido (Z)-3-(hex-3-en-1-iloxi)-2-metilbenzoico:



Paso 1:

A una solución de (Z)-hex-3-en-1-ol (5.0 g, 50 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (19.0 g, 100 mmol) seguido de TEA (10.1 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 ml). La fase orgánica combinada se concentró al vacío. Al residuo se le añadió piridina (13 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió heptano (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), HCl 1 M (acuoso, 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 90/10) proporcionó el 4-metilbencenosulfonato

de (Z)-hex-3-enilo (10.8 g, 42.5 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.21-5.05 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.41 (s 3H), 2.35 (c, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (electropulverización): 277.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Paso 2:

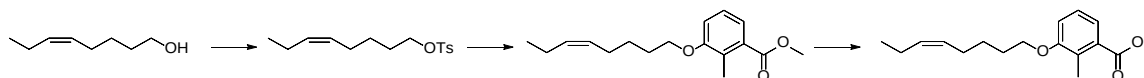
A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.77 g, 2.79 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió LiOtBu (0.298 g, 3.72 mmol), CuI (0.035 g, 0.186 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (Z)-hex-3-enilo (0.473 g, 1.859 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (100 ml), se filtró a través del lecho de sílice, que se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 100/1) para producir el 3-(hex-3-en-1-iloxi)-2-metilbenzoato de (Z)-metilo (0.35 g, 1.409 mmol, 76% rendimiento) como un aceite (impuro según RMN ^1H).

20 Paso 3:

A una solución de 3-(hex-3-en-1-iloxi)-2-metilbenzoato de (Z)-metilo (0.35 g, 1.41 mmol) (impuro) en etanol (20 ml) en atmósfera de N_2 se añadió una solución de LiOH $\cdot$ H₂O (0.472 g, 11.28 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente, se acidificó a pH ~1-2 con HCl 2 M (acuoso, 3 ml), se extrajo con Et2O (2 x 50 ml). La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc con HCOOH al 5% 95/5-90/10) proporcionó 100 mg del producto impuro que se purificó
 5 mediante HPLC preparativa para producir el ácido (Z)-3-(hex-3-en-1-iloxi)-2-metilbenzoico (0.10 g, 0.42 mmol, rendimiento del 30%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.65-5.44 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.03 (t,
 10 3H). MS (electropulverización): 233.0 [M-H]-.

Ejemplo 6: Preparación del ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-iloxi)benzoico:



15 Paso 1:

A una solución de (Z)-oct-5-en-1-ol (5.88 ml, 39.0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (14.87 g, 78.0 mmol) seguido de TEA (7.89 g, 78.0 mmol). La mezcla de reacción se
 20 agitó a 0 °C durante 3 horas, se vertió sobre agua helada (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 ml).

La fase orgánica combinada se concentró al vacío. Al residuo se le añadió piridina (13 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 25 añadió heptano (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua

(100 ml), HCl 1 M (acuoso, 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 90/10) proporcionó el 4-metilbencenosulfonato de (Z)-oct-5-en-1-ilo (8.6 g, 30.5 mmol, 78% de rendimiento) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H). MS (electropulverización): 305.0 [M+Na]⁺.

10 Paso 2:

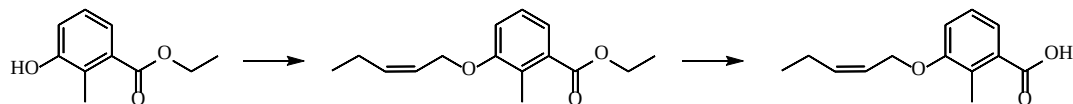
A una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.75 g, 2.72 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió LiOtBu (0.290 g, 3.62 mmol), CuI (0.069 g, 0.362 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (Z)-oct-5-en-1-ilo (0.511 g, 1.811 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml), se filtró a través de un lecho de sílice, que se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 100/1) para producir el 2-metil-3-(oct-5-en-1-iloxi)benzoato de (Z)-metilo (0.22 g, 0.78 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.48-5.24 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.59-

1.48 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 3H).

Paso 3:

A una solución de 2-metil-3-(oct-5-en-1-iloxi)benzoato de (Z)-metilo (220 mg, 0.796 mmol) en EtOH (25 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de LiOH·H₂O (267 mg, 6.37 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 1-2 con HCl 3 M (acuoso, 1 ml), se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc con HCOOH al 5% 95/5-90/10) proporcionó 150 mg del producto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el ácido (Z)-2-metil-3-(oct-5-en-1-iloxi)benzoico (60 mg, 0.228 mmol, rendimiento del 28.6%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.51-5.29 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (electropulverización): 261.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 7: Preparación del ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico ("compuesto B"):



Paso 1:

A una solución de trifenilfosfina (26.4 g, 101 mmol) en THF seco (600 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a

gota azodicarboxilato de diisopropilo (20.5 ml, 105 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de que se agregara gota a gota una solución de (Z)-pent-2-en-1-ol (7.89 g, 92.0 mmol) y 3-hidroxibenzatoato de etilo (16.5 g, 92 mmol) en THF (200 ml). Se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 97/3) proporcionó el (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de etilo (16.5 g, 66.4 mmol, rendimiento del 72.6%) como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.71-5.57 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.33 (c, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.00 (t, 3H).

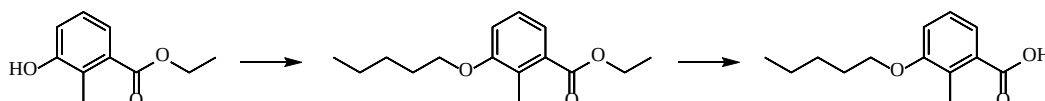
Paso 2:

A una solución de (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de etilo (16.4 g, 66.0 mmol) en EtOH (200 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (22.2 g, 528 mmol) en agua (100 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH ~1-2 con HCl 3 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), se lavó con salmuera (300 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir 14.5 g del producto sin refinar. El producto sin refinar se recrystalizó en heptano/EtOAc (aproximadamente 90/10) para producir el ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico (12.6 g, 55.9 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H

(400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.74-5.55 (m, 2H), 4.64-4.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Ejemplo 8: Preparación del ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico

5 ("compuesto A"):



Paso 1:

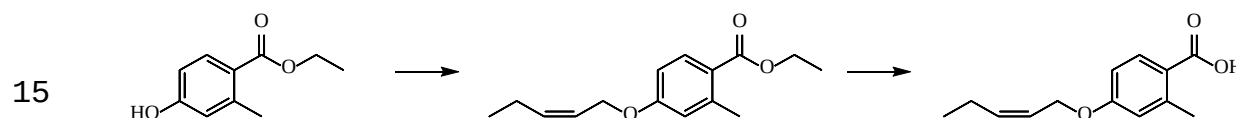
A una solución de trifenilfosfina (13.0 g, 49.5 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (10.2 ml, 51.8 mmol). La suspensión se agitó durante 30 minutos antes de que se añadiera gota a gota una solución de 1-pentanol (4.9 ml, 45 mmol) y 3-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (8.1 g, 45 mmol) en THF (50 ml). Se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc-98/2) proporcionó el 3-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (8.9 g, 35.6 mmol, rendimiento del 79%) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.33 (c, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 7H), 0.92 (t, 3H). EM (electropulverización): 273.2 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (8.9 g, 35.6 mmol) en EtOH (100 ml) en atmósfera de N₂ se le

añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (11.9 g, 284 mmol) en agua (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH ~ 1-2 con HCl 3 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico (7.7 g, 34.0 mmol, rendimiento del 96%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 4H), 0.93 (t, 3H). MS (electropulverización): 221.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 9: Preparación de ácido (Z)-2-metil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico:



Paso 1:

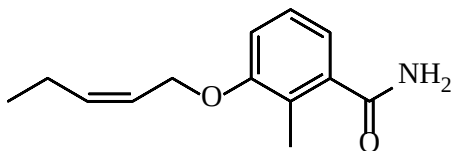
A una solución de trifenilfosfina (13.4 g, 51.1 mmol) en THF (200 ml) a 0°C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (10.4 ml, 53.4 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de que se agregara añadió gota a gota una solución de cis-2-penten-1-ol (4 g, 46 mmol) y 4-hidroxí-2-metilbenzoato de etilo (8.37 g, 46.4 mmol) en THF (50 ml). Se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción amarilla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La

cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc 98/2-95/5) proporcionó el (Z)-2-metil-4-(pent-2-en-1-ilo)benzoato de etilo (9.5 g, 38.3 mmol, rendimiento del 82%) como un aceite.

Paso 2:

5 A una solución de (Z)-2-metil-4-(pent-2-en-1-ilo)benzoato de etilo (9.5 g, 38.3 mmol) en etanol (100 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (12.8 g, 306 mmol) en agua (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La
10 mezcla se acidificó a pH ~ 1-2 con HCl 3 M (acuoso) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (heptano/EtOAc/HCOOH 90/10/0.5-85/15/0.5) proporcionó el ácido (Z)-2-metil-4-(pent-2-en-1-ilo)benzoico (4.9 g, 22 mmol, Rendimiento del 57%) como un
15 sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09-7.99 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.79-5.49 (m, 2H), 4.61 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.15 (p, 2H), 1.02 (t, 3H). MS (electropulverización): 219.1 [M-H]⁻.

20 **Ejemplo 10: Preparación de la (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-ilo)benzamida ("compuesto C"):**

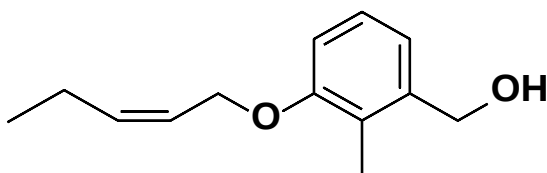


25 A una solución del ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-

1-iloxi)benzoico (2.0 g, 9.1 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió HBTU (4.13 g, 10.90 mmol) seguido de TEA (1.58 ml, 11.35 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se añadió amoniaco (al 28% en agua) (3.14 ml, 45.4 mmol).
 5 Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron HCl 1 M (100 ml) y éter metil terc-butílico (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida
 10 (heptano/EtOAc/HCOOH-65/35/0.5) proporcionó la (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzamida (1.4 g, 6.3 mmol, rendimiento del 69.3%) como a sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.68-5.54 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H),
 15 2.20-2.02 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (electropulverización): 220.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Preparación de (Z)-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)metanol:

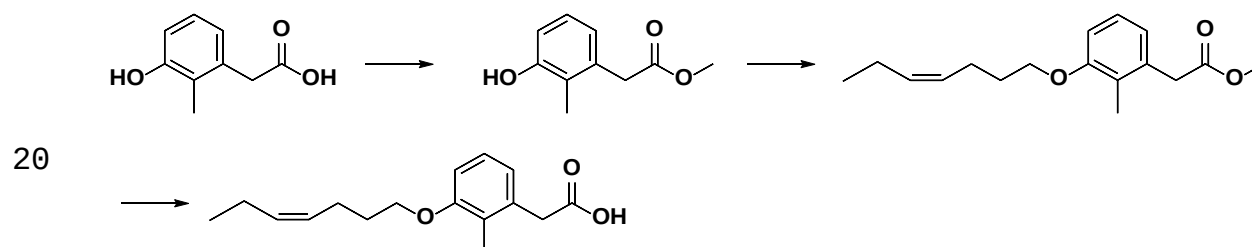
20



25 Una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0.564 ml, 13.66 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂ antes de que se añadiera gota a gota una solución de (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de etilo

en (3.08 g, 12.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadieron gota a gota 40 ml de agua y luego se añadió HCl 1 M (80 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla de
 5 reacción se extrajo con éter metil t-butílico (2 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (80 g) eluyendo con heptano-heptano: EtOAc (90:10) proporcionó el (Z)-(2-metil-3-(pent-2-
 10 en-1-iloxi)fenil)metanol (2.39 g, 11.48 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.76-5.49 (m, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.65-4.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-1.92 (m, 2H), 1.50 (t, 1H), 1.01 (dd, 3H). MS (electropulverización): 229.1
 15 [M+Na]⁺.

Ejemplo 12: Preparación del ácido (Z)-2-(3-(hept-4-en-1-iloxi)-2-metilfenil)acético:



Paso 1:

A una mezcla del ácido 2-(3-hidroxí-2-metilfenil)acético (27.7 g, 167 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml, 167 mmol). La mezcla de
 25

reacción se agitó a reflujo durante 60 h. El metanol se evaporó parcialmente a presión reducida. Se añadió EtOAc (1000 ml) al residuo. La mezcla se lavó con NaHCO₃ (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en seco sobre gel de sílice (500 g) eluyendo con heptano-heptano:EtOAc (80:20) proporcionó el 2-(3-hidroxi-2-metilfenil)acetato de metilo (13.15 g, 73.0 mmol, 43.8% de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

Paso 2:

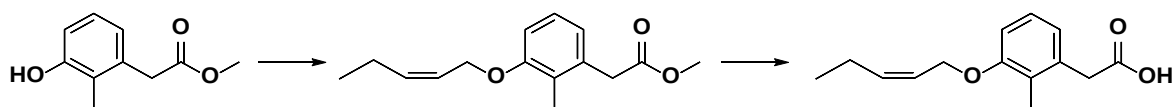
A una solución de trifenilfosfina (6.41 g, 24.44 mmol) en THF seco (125 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5 ml, 25.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 35 minutos antes de que se añadiera gota a gota una solución de 2-(3-hidroxi-2-metilfenil)acetato de metilo (4 g, 22.2 mmol) y cis-4-hepten-1-ol (3 ml, 22.3 mmol) en THF seco (45 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 horas y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (200 g) eluyendo con heptano-heptano:EtOAc (98:2) proporcionó el (Z)-2-(3-(hept-4-en-1-iloxi)-2-metilfenil)acetato de metilo (4.18 g, 15.12 mmol, rendimiento del 68.1%) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t,

1H), 6.76 (dd, 2H), 5.52-5.19 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (dd, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). MS (electropulverización): 299.2 [M+Na]⁺.

5 Paso 3:

A una solución de (Z)-2-(3-(hept-4-en-1-iloxi)-2-metilfenil)acetato de metilo (4.15 g, 15.02 mmol) en etanol (55 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (5.04 g, 120 mmol) en agua (55 ml). La mezcla de
 10 reacción se lavó abundantemente con argón y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 6 M a pH 1. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 2), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (80 g) eluyendo con heptano-
 15 heptano: EtOAc (80:20) proporcionó el ácido (Z)-2-(3-(hept-4-en-1-iloxi)-2-metilfenil)acético (3.69 g, 13.22 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite que solidificó al reposar. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.77 (t, 2H), 5.37 (dt, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.33-2.10 (m, 2H), 2.17 (s, 3H),
 20 2.10-1.94 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

Ejemplo 13: Preparación del ácido (Z)-2-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)acético:



Paso 1:

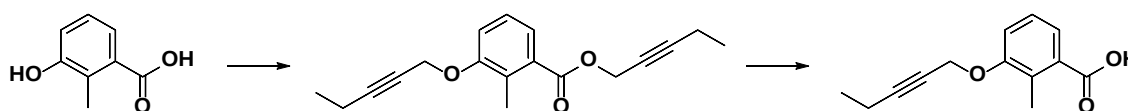
A una solución de trifenilfosfina (6.40 g, 24.42 mmol) en THF seco (125 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se añadió gota a gota diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-diisopropilo (5 ml, 25.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de que una solución de 2-(3-hidroxi-2-metilfenil)acetato de metilo (4 g, 22.2 mmol) y (Z)-pent-2-en-1-ol (2.24 ml, 22.20 mmol) en THF seco (45 ml) se añadiera gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 67.5 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (80 g) eluyendo con heptano-heptano:EtOAc (98:2) proporcionó el (Z)-2-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)acetato de metilo (3.67 g, 14.78 mmol, rendimiento del 66.6%) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, 1H), 6.79 (t, 2H), 5.72-5.41 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.23-2.03 (m, 5H), 1.00 (t, 3H). MS (electropulverización): 271.2 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución del (Z)-2-(2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)fenil)acetato de metilo (3.67 g, 14.78 mmol) en etanol (55 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (4.96 g, 118 mmol) en agua (55 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 6 M a pH 1. La

mezcla se extrajo con MTBE (200 ml x 2), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (80 g) eluyendo con heptano-heptano:EtOAc (80:20) proporcionó el ácido (Z)-2-(2-metil-3-
 5 (pent-2-en-1-iloxi)fenil)acético (2.96 g, 12.33 mmol, rendimiento del 83%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (t, 1H), 6.80 (dd, 2H), 5.77-5.45 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.25-2.05 (m, 5H), 1.01 (t, 3H).

**Ejemplo 14: Preparación del ácido 2-metil-3-(pent-2-in-1-
 10 iloxi)benzoico:**



Paso 1:

Se agitó durante la noche una mezcla que comprendió
 15 ácido 3-hidroxio-toluico (0.20 g, 1.32 mmol), 1-bromo-2-pentino (0.49 g, 3.3 mmol) y carbonato de potasio (0.64 g, 4.6 mmol) en 5 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de la transferencia a un embudo de decantación, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo dos
 20 veces con 50 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 25 ml de agua, seguido de 25 ml de una solución de NaCl saturada (acuosa), y posteriormente se secó sobre MgSO₄. Después de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, el producto sin
 25 refinar se purificó en una columna de sílice, se eluyó con

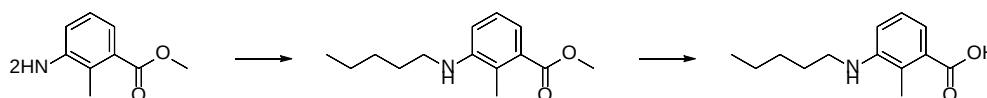
acetato de etilo al 4% en n-heptano. Después de la evaporación del disolvente de las fracciones puras, se obtuvieron 0.33 g del 2-metil-3-(pent-2-in-1-ilo)benzoato de pent-2-in-1-ilo en la forma de un aceite (88% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.46 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.86 (t, 2H), 4.67 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 4H), 1.13 (t, 3H), 1.11 (t, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-d) δ 167.50, 156.59, 131.49, 129.63, 126.07, 123.07, 116.01, 89.80, 89.13, 74.44, 73.64, 57.46, 53.36, 13.80, 13.79, 13.13, 12.70, 12.69. MS (ESI, modo positivo) m/z 307.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Paso 2:

A una solución de 2-metil-3-(pent-2-in-1-ilo)benzoato de pent-2-in-1-ilo (0.32 g, 1.13 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano/agua 1:1 se añadió hidróxido de litio monohidratado (2.02 g, 48 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante tres días. Después de observar la conversión completa por TLC, la mezcla se neutralizó a pH débilmente ácido con 100 ml de HCl 0.5 M (acuoso). El producto se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y posteriormente se lavó con una solución saturada de NaCl (acuosa) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y eliminación del disolvente dio un sólido que se purificó mediante recristalización en 50 ml de metanol/agua 1:1. El producto se separó por filtración y se secó al vacío para dar 0.19 g (rendimiento del 77%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.62 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H),

4.70 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (ct, 2H), 1.12 (t, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-d) δ 173.76, 156.70, 130.70, 130.50, 126.12, 123.94, 116.84, 89.90, 74.39, 57.54, 13.80, 13.28, 12.70. MS (ESI, modo negativo) m/z 217.1 [M-H] $^-$.

5 Ejemplo 15: Preparación del ácido 2-metil-3-(pentilamino)benzoico:



Paso 1:

10 Se agitó una mezcla de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (0.41 g, 2.46 mmol), 1-yodopentano (0.4 ml, 3.1 mmol) y carbonato de potasio (0.83 g, 6.01 mmol) en 10 ml de dimetilformamida a 100 °C durante 2 h, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 100 ml de éter dietílico. Las fases
15 orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua y con 50 ml de solución saturada de NaCl (acuosa). Después de secar sobre MgSO₄ y la posterior filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, el producto sin refinar se purificó en una columna de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 5% en n-heptano. Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 0.31 g del 2-metil-3-(pentilamino)benzoato de metilo como un aceite (rendimiento del 60%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.14-7.08 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s ancho, 1H),
20 3.13 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 4H),
25

0.91 (t, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-d) δ 169.70, 147.22, 131.51, 126.49, 122.34, 118.15, 112.78, 52.11, 44.36, 29.60, 29.39, 22.73, 14.25, 13.77. MS (ESI, modo positivo) m/z 258.1 [M+Na] $^{+}$.

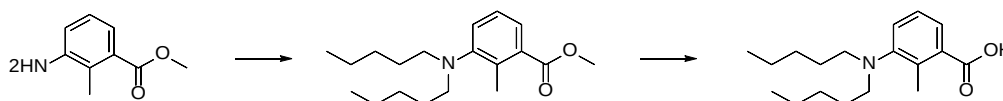
5 Paso 2:

A una solución de 2-metil-3-(pentilamino)benzoato de metilo (0.30 g, 1.27 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano/agua 1:1 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (1.92 g, 46 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos días. Debido al
 10 lento progreso de la reacción, se aumentó la temperatura a la de reflujo y se añadió más hidróxido de litio monohidratado (1.01 g, 24 mmol). Después de un par de horas, la mezcla se neutralizó a pH débilmente ácido con 140 ml de HCl 0.5 M (acuoso). El producto se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de
 15 etilo y posteriormente se lavó con una solución saturada de NaCl (acuosa) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y eliminación del disolvente dio un producto sin refinar que se purificó en una columna de sílice, eluida con acetato de etilo al 25% en n-heptano. Después de combinar las fracciones puras,
 20 se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 0.15 g del compuesto del título como un sólido (53% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.30 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-
 25 d) δ 174.63, 147.34, 130.04, 126.55, 123.50, 119.25, 113.80,

44.43, 29.61, 29.39, 22.73, 14.26, 13.84. MS (ESI, modo negativo) m/z 220.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 16: Preparación del ácido 3-(dipentilamino)-2-metilbenzoico:

5



Paso 1:

Una mezcla de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (0.37 g, 2.23 mmol), 1-yodopentano (0.9 ml, 6.9 mmol) y carbonato de potasio (0.70 g, 5.1 mmol) en 5 ml de dimetilformamida se agitó a 100 °C. Debido a la conversión incompleta después de 1 día de tiempo de reacción, se añadió más 1-yodopentano (0.9 ml, 6.9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h más a 100 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación con 100 ml de agua y se extrajo con 2 x 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, seguido de 50 ml de una solución saturada de NaCl (acuosa). Después de secar sobre MgSO₄ y la posterior filtración y eliminación del disolvente a presión reducida, el producto sin refinar se purificó en una columna de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 3% en n-heptano. Se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 0.49 g del 3-(dipentilamino)-2-metilbenzoato de metilo como un aceite (rendimiento del 72%).

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.48 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H),

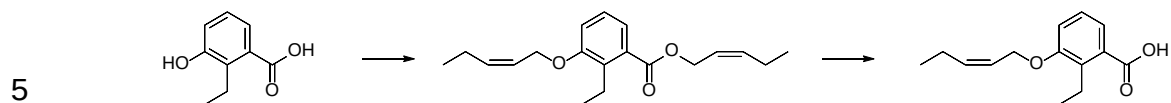
7.14 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.29-1.14 (m, 8H), 0.83 (t, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-d) δ 169.31, 151.73, 136.64, 132.17, 126.10, 125.53, 124.97, 54.17, 52.08, 29.71, 26.92, 22.75, 15.71, 14.30. EM
5 (ESI, modo positivo) m/z 306.2 [M+H]⁺, 328.2 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 3-(dipentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0.48 g, 1.57 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano/agua 1: 1 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (2.23 g, 53
10 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. C durante cuatro días. Después, la mezcla de reacción se neutralizó a pH débilmente ácido con 110 ml de HCl 0.5 M (acuoso). El producto se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y posteriormente se lavó con una solución saturada de NaCl (acuosa) y se secó sobre
15 MgSO₄. La filtración y eliminación del disolvente dio un producto sin refinar que se purificó en una columna de sílice, eluido con un gradiente de acetato de etilo del 5% al 10% en n-heptano. El disolvente se eliminó a presión reducida de las fracciones puras combinadas, dando 0.33 g del compuesto del
20 título como un aceite que solidificó al reposar (rendimiento del 72%). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.72 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.34-1.19 (m, 8H), 0.88 (t, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, cloroformo-d) δ 174.25, 151.87, 137.86, 130.98, 127.04, 126.08,
25 125.58, 54.20, 29.71, 26.92, 22.76, 15.93, 14.31. MS (ESI, modo

negativo) m/z 290.2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 17: Preparación del ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico:



Paso 1:

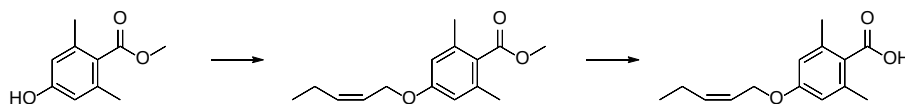
A una solución de ácido 2-etil-3-hidroxibenzoico (166 mg, 1.0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.55 g, 4.0 mmol) seguido de (Z)-1-bromopent-2-eno (0.59 g, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 300 mg (rendimiento del 99%) de 2-etil-3-(((Z)-pent-2-en-1-il)oxi)benzoato de (Z)-pent-2-en-1-ilo como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.74-5.52 (m, 4H), 4.82 (d, 2H), 4.58 (d, 2H), 2.89 (dd, 3H), 2.23-2.04 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 3H), 1.05-0.94 (m, 6H). EM (ESI, modo positivo) m/z 325.1 $[M+Na]^+$.

Paso 2:

A una solución de 2-etil-3-(((Z)-pent-2-en-1-il)oxi)benzoato de (Z)-pent-2-en-1-ilo (300 mg, 0.92 mmol) en etanol (10 ml) se añadió NaOH 10 M (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante tres días. Después de enfriar

a temperatura ambiente, se eliminó el etanol y se añadió HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca
 5 (heptano:EtOAc - 80:20) proporcionó 122 mg (rendimiento del 57%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.65 (dd, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 233.1
 10 [M-H]⁻.

Ejemplo 18: Preparación del ácido (Z)-2,6-dimetil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico:



Paso 1:

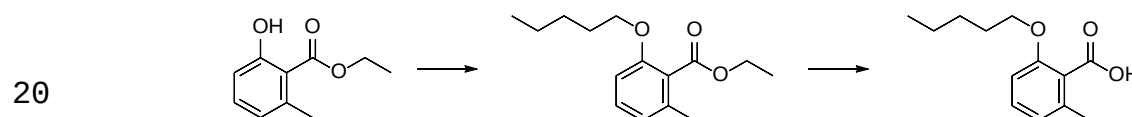
A una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetilbenzoato de metilo (100 mg, 0.55 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (167 mg, 1.22 mmol) seguido de (Z)-1-bromopent-2-eno (182 mg, 1.22
 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para
 25 proporcionar 130 mg (rendimiento del 95%) de (Z)-2,6-

dimetil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de metilo en la forma de aceite.

Paso 2:

A una solución de (Z)-2,6-dimetil-4-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de metilo (130 mg, 0.52 mmol) en etanol (10 ml) se añadió NaOH 10 M (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante tres días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el etanol y se añadió HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 113 mg (rendimiento del 93%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 2H), 5.70-5.58 (m, 2H), 4.56 (d, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 233.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 19: Preparación del ácido 2-metil-6-(pentiloxi)benzoico:



Paso 1:

A una solución de éster etílico del ácido 6-metilsalicílico (0.73 g, 4.05 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1.12 g, 8.10 mmol) seguido de 1-yodopentano (1.0 ml, 8.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C

25

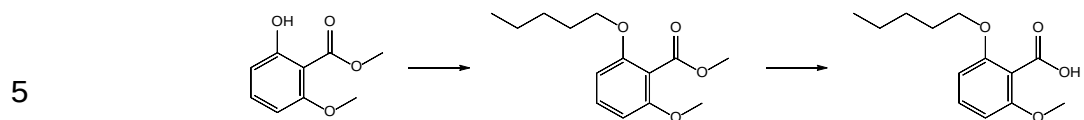
durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1.00
5 gramos (rendimiento del 99%) de 2-metil-6-(pentiloxi)benzoato de etilo como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, 1H), 6.73 (dd, 2H), 4.36 (c, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (dd, 2H), 1.48-1.23 (m, 8H), 0.89 (t, 3H). EM (ESI, modo positivo) m/z 273.1 [M+Na]⁺.

10 Paso 2:

A una solución de 2-metil-6-(pentiloxi)benzoato de etilo (1.00 g, 3.99 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH•H₂O (0.83 g, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La TLC no mostró conversión. Se
15 añadieron NaOH 5 M (10 ml) y etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el etanol y el THF se eliminaron en el evaporador rotatorio, se añadió HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica
20 combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca (heptano:EtOAc 95:5 - 90:10 - 80:20 - 70:30) dio 0.154 g (rendimiento del 17%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, 1H), 6.85 (dd, 2H), 4.09 (t,
25 2H), 2.52 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.51-1.27 (m, 4H), 0.91

(t, 3H).

Ejemplo 20: Preparación del ácido 2-metoxi-6-(pentiloxi)benzoico:



Paso 1:

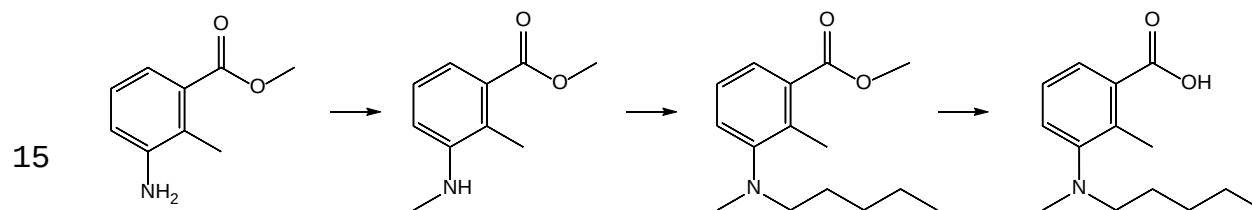
A una solución de 2-hidroxibenzoyloato de metilo (0.74 g, 4.05 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.12 g, 8.10 mmol) seguido de 1-yodopentano (1.0 ml, 8.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir 1.00 gramos (98%) del 2-metoxi-6-(pentiloxi)benzoato de metilo como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 6.52 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). EM (ESI, modo positivo) m/z 275.1 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 2-metoxi-6-(pentiloxi)benzoato de metilo (1.00 g, 3.96 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0.83 g, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La TLC no mostró conversión. Se añadieron NaOH 5 M (10 ml) y etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de

enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron el etanol y el THF en el evaporador rotatorio, se añadió HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca (heptano: EtOAc 95: 5-90: 10-80: 20-70: 30) dio 0.22 g (rendimiento del 23%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, 1H), 6.51 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.92-1.59 (m, 2H), 1.54-1.13 (m, 4H), 0.85 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 237.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 21: Preparación del ácido 2-metil-3-(metil(pentil)amino)benzoico:



Paso 1:

A una solución de 3-amino-2-metil benzoato de metilo (1.00 g, 6.02 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió DIPEA (2.3 ml, 13.2 mmol) e yodometano (0.83 ml, 13.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente sellado a 70 °C durante 6.5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió NaOH (50 ml, 1 M) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 85:15) proporcionó 0.52 g (rendimiento del 49%) de

25

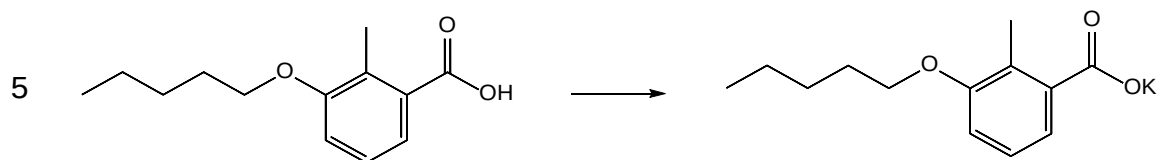
2-metil-3-(metilamino)benzoato de metilo como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.05 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI, modo positivo) m/z 180.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2:

5 A una solución de 2-metil-3-(metilamino)benzoato de metilo (0.51 g, 2.85 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato potásico (0.47 g, 3.41 mmol) seguido de 1-yodopentano (0.74 ml, 5.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción es lenta; para ello se añadieron nuevas
10 porciones (0.7 ml y 1 ml) de 1-yodopentano en dos horas y se continuó calentando durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El
15 producto sin refinar después de la alquilación se hidrolizó directamente calentando a 100 °C en etanol (10 ml) y NaOH 5 M (10 ml) durante una hora. Después de eliminar el etanol, se añadió HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó
20 (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca (heptano:EtOAc 80:20 - 70:30) proporcionó 0.29 g (rendimiento del 43%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.49 (dd, 2H), 1.35-1.19 (m, 3H), 0.86 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo)
25

m/z 234.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 22: Preparación de 2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de potasio:



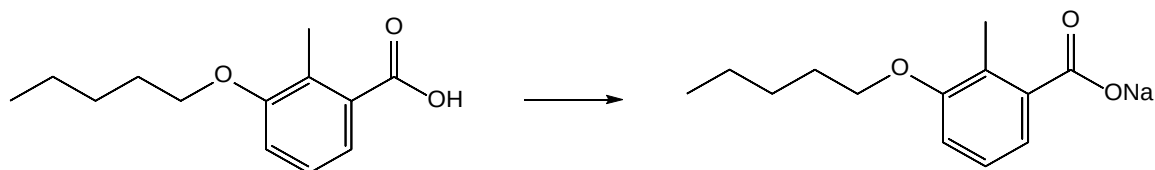
Se disolvió hidróxido de potasio (0.33 g, 5 mmol) en etanol (absoluto 30 ml) con sonicación. A esta solución se le añadió ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico (1.11 g, 5 mmol) y la solución resultante se agitó durante dos horas y luego se evaporó hasta sequedad. El producto de la sal de potasio se redisolvió en agua (10 ml) y se liofilizó durante la noche para proporcionar 1.28 g (rendimiento del 98.5%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.01-6.83 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (dd, 2H), 1.50-1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 172.46, 156.46, 146.05, 124.89, 122.28, 119.55, 109.12, 67.54, 28.63, 27.94, 21.92, 14.00, 12.99.

10

15

20

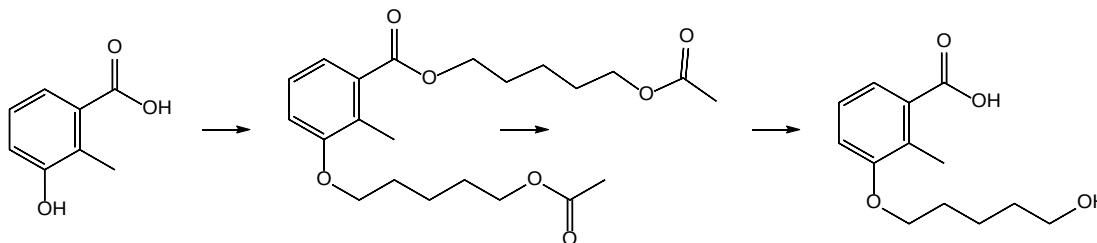
Ejemplo 23: Preparación de 2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de sodio:



25 Se disolvió hidróxido de sodio (0.20 g, 5 mmol)

en etanol (absoluto 20 ml) con sonicación. A esta solución se le añadió ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico (1.11 g, 5 mmol) y la solución resultante se agitó durante dos horas y luego se evaporó hasta sequedad. La sal sódica del producto se suspendió en agua (10 ml) y se liofilizó durante la noche para proporcionar 1.18 g (rendimiento del 97%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 6.97 (c, 2H), 6.75 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (dd, 2H), 1.56-1.24 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 172.92, 156.56, 143.74, 125.11, 123.06, 119.91, 110.03, 67.63, 28.61, 27.93, 21.92, 14.00, 12.95.

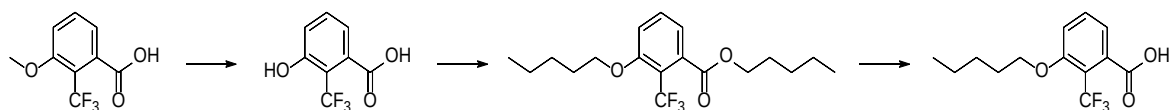
Ejemplo 24: Preparación del ácido 3-((5-hidroxipentil)oxi)-(2-metilbenzoico:



A una solución de ácido 3-hidroxipentil-2-metilbenzoico (1.52 g, 10.0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (3.00 g, 22.0 mmol) e yoduro de potasio (1.6 g, 10 mmol) seguido de acetato de 5-bromopentilo (4.60 g, 22.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar

a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se hidrolizó
 5 directamente calentando a 100 °C en etanol (10 ml) y NaOH 5 M (10 ml) durante 1.5 horas. La cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 80:20 - 70:30 - 50:50 - EtOAc) proporcionó 0.98 g (rendimiento del 41%) del producto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz,
 10 DMSO) δ 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.57-1.32 (m, 4H). MS (ESI, modo negativo) m/z 237.1 [M-H] - .

Ejemplo 25: Preparación del ácido 3-(pentiloxi-(2-
 15 **(trifluorometil)benzoico:**



Paso 1:

A una suspensión enfriada con hielo de ácido 3-
 20 metoxi-(2-trifluorometil)benzoico (0.51 g, 2.3 mmol) en 10 ml de diclorometano en atmósfera de nitrógeno se le añadió tribromuro de boro puro (2 ml, 21 mmol). Después de 2 h de tiempo de reacción, la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 5 ml de agua. La mezcla se
 25 transfirió a un embudo de decantación usando 50 ml de agua y

el intermediario ácido se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con 50 ml de solución saturada de NaCl (acuosa) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar y eliminar el
5 disolvente a presión reducida, el compuesto intermediario de ácido se disolvió en 10 ml de dimetilformamida y posteriormente se añadió carbonato de potasio (1.06 g, 7.67 mmol) y 1-yodopentano (0.71 ml, 5.4 mmol). La formación de producto se observó mediante TLC a 1 ha temperatura ambiente, mientras que
10 la conversión completa podría lograrse calentando suavemente a 50 °C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación con 100 ml de agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con 50 ml de agua, seguido de 50
15 ml de solución saturada de NaCl (acuosa). Después de secar sobre sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto sin refinar se purificó en una columna de sílice, se eluyó con n-heptano/acetato de etilo 95:5, dando, después de eliminar el disolvente, 0.40 g de 3-(pentiloxi)-2-
20 (trifluorometil)benzoato de pentilo (50% sobre dos pasos). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.46 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 8H), 0.93-0.87 (m, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, cloroformo-d) δ 168.74, 157.87 (c, JC-F = 2 Hz), 134.77 (c, JC-F = 3 Hz), 133.08, 123.48 (c, JC-F = 274 Hz), 119.47, 115.92
25

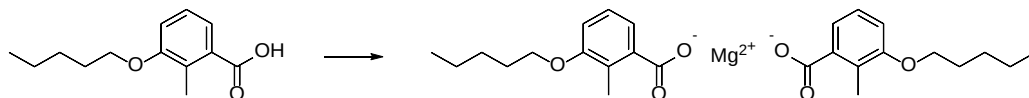
(c, JC-F = 31 Hz), 114.59, 69.49, 66.46, 28.88, 28.25, 28.16, 28.14, 22.50, 22.48, 14.17, 14.14. EM (ESI, modo positivo) m/z 369.1 [M+Na]⁺, 111.1 ("pico base").

Paso 2:

5 A una solución de 3-(pentiloxi)-2-(trifluorometil)benzoato de pentilo (0.20 g, 0.58 mmol) en 10 ml de etanol absoluto se añadieron 10 ml de hidróxido de potasio 10 M (acuoso). Después de 2.5 h de reflujo, la mezcla de reacción se puso en un baño de hielo y se inactivó con 110 ml
10 de HCl 1.0 M (acuoso). El producto sin refinar se extrajo usando 2 x 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl (acuosa), y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, se eliminó el disolvente a presión reducida para
15 proporcionar el producto sin refinar como un sólido. La purificación en una columna de sílice, eluida isocráticamente con n-heptano/acetato de etilo 40:60, dio 0.06 g del producto del título como un sólido (37% de rendimiento).

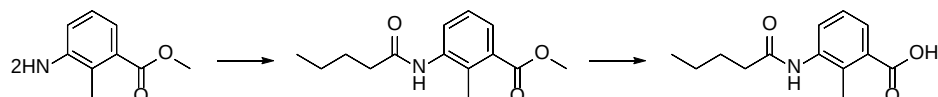
RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9.89 (s ancho, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48 -1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, cloroformo-d) δ 173.74, 158.00 (c, JC-F = 1 Hz), 133.29 (c, JC-F = 3 Hz), 133.19, 123.32 (c, JC-F = 274 Hz), 119.56, 116.04 (c, JC-F = 31 Hz), 115.32, 69.59, 28.87, 28.16, 22.50, 14.18. MS (ESI, modo
25 negativo) m/z 275.0 [M-H]⁻.

Ejemplo 26: Preparación del 2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de magnesio:



5 A una solución de 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico (111 mg, 0.50 mmol) en etanol (50 ml absolutos) y agua (50 ml) se le añadió hidróxido de magnesio (15 mg, 0.25 mmol). La reacción se agitó durante una hora a 50°C y luego se evaporó hasta sequedad (116 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.51-1.25 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 174.78, 156.67, 139.43, 125.30, 124.88, 120.87, 111.77, 67.77, 28.53, 27.89, 21.89, 13.96, 12.81.

Ejemplo 27: Preparación del ácido 2-metil-3-pentanamidobenzoico:



Paso 1:

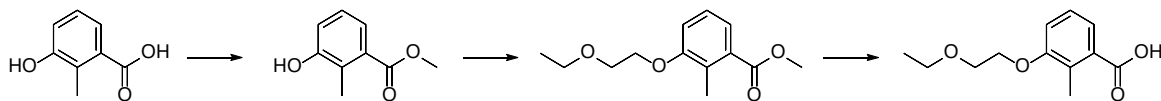
A una solución en agitación de 3-amino-2-metil benzoato de metilo (0.5 g, 3.0 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0 °C, se añadió Et₃N (0.44 ml, 3.15 mmol) seguido de cloruro de valerilo (0.37 ml, 3.15 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en salmuera y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se

secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 0.4 g (rendimiento del 58%) de 2-metil-3-pentanamidobenzoato de metilo como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50-2.33 (m, 5H), 1.71 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, 3H). EM (ESI, modo positivo) m/z 272.1 [M+Na]⁺.

Paso 2:

A una solución de 2-metil-3-pentanamidobenzoato de metilo (0.41 g, 1.64 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió NaOH 2.5 M (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el etanol en el evaporador rotatorio, se añadió HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 0.30 g (78% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 2.43-2.23 (m, 5H), 1.58 (tt, 2H), 1.35 (tc, 2H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 234.1 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 28: Preparación del ácido 3-(2-etoxietoxi)-2-metilbenzoico:



Paso 1:

25 Se calentó ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (3.0 g,

19.7 mmol) en metanol (30 ml) a 90 °C durante la noche en presencia de 0.5 ml de H₂SO₄. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el metanol en el evaporador rotatorio y se añadió HCl 1 M (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir 3.2 g (rendimiento del 98%) de 3-hidroxí-2-metilbenzoato de metilo como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Paso 2:

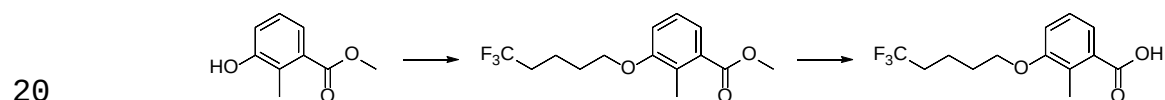
A una solución del 3-hidroxí-2-metilbenzoato de metilo (0.83 g, 5.00 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.38 g, 10.0 mmol) e yoduro de potasio (0.83 g, 5.00 mmol) seguido de éter 2-bromoetil etílico (0.7 ml, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación. Después de 30 minutos, se añadió más éter 2-bromoetil etílico (0.5 ml, 4.3 mmol) y se continuó calentando durante otros 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca (heptano:EtOAc 95:5 - 90:10 - 80:20) proporcionó 0.85 g (rendimiento del 71%) del 3-(2-etoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H),

7.14 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (c, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). EM (ESI, modo positivo) m/z 261.1 [M+Na]⁺.

Paso 3:

5 A una solución de 3-(2-etoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (0.85 g, 3.57 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió NaOH 2.5 M (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el etanol se eliminó en el evaporador rotatorio, se añadió HCl
10 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir 0.73 g (91%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12.25 (s, 1H), 7.72-7.55 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.13 (m, 2H),
15 3.82 (m, 2H), 3.67 (c, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.29 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 223.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 29: Preparación del ácido 2-metil-3-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)benzoico:



Paso 1:

 A una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (0.50 g, 3.00 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.83 g, 6.00 mmol) e yoduro de
25 potasio (0.50 g, 3.00 mmol) seguido de 5-bromo-1,1,1-

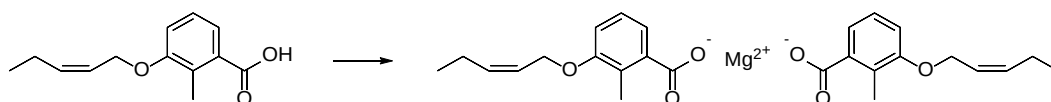
trifluoropentano (1.00 g, 4.80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto
5 orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía de vacío en columna seca (heptano:EtOAc 95:5 - 90:10) proporcionó 0.67 g (rendimiento del 77%) del 2-metil-3-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)benzoato de metilo como un sólido. RMN
10 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H). EM (ESI, modo positivo) m/z 313.1 [M+H]⁺.

Paso 2:

15 A una solución de 2-metil-3-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)benzoato de metilo (0.66 g, 2.27 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió NaOH 2.5 M (25 ml) y la mezcla de reacción se agita a 95 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente,
20 el etanol se eliminó en el evaporador rotatorio, se añadió HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 0.57 g (rendimiento del 90%) del
25 compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz,

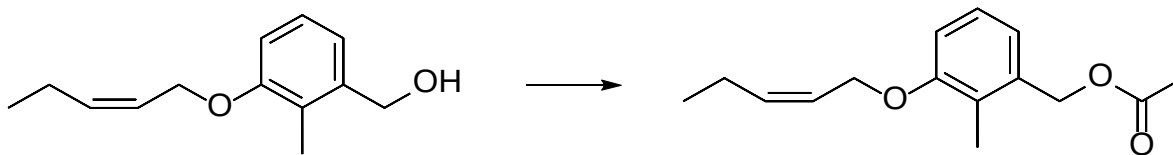
CDCl₃) δ 12.04 (s ancho, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 4H). MS (ESI, modo negativo) m/z 275.1 [M-H]⁻.

5 Ejemplo 30: Preparación del (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de magnesio:



Se añadió hidróxido de magnesio (15 mg, 0.25 mmol) a una solución del ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico (110 mg, 0.50 mmol) en etanol (absoluto 50 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó durante una hora a 50 °C y luego se evaporó hasta sequedad para proporcionar un rendimiento cuantitativo del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.73-5.50 (m, 2H), 4.57 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22-1.99 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

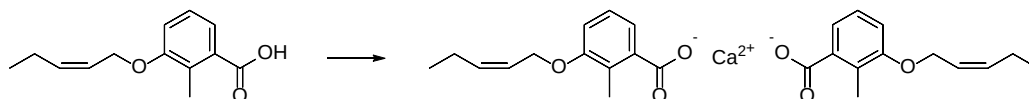
20 Ejemplo 31: Preparación del acetato de (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)encilo magnésico:



A una solución del (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)encilometanol (206 mg, 1.00 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C

se añadió Et₃N (0.16 ml, 1.2 mmol) seguido de cloruro de acetilo (85 µl, 1.2 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de vacío en columna seca (gradiente de heptano:EtOAc) para proporcionar 235 mg (rendimiento del 95%) del compuesto del título como un líquido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.76-5.54 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (t, 3H). EM (ESI, modo positivo) m/z 271.1 [M+Na]⁺.

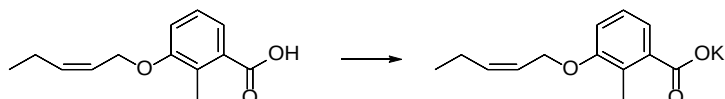
Ejemplo 32: Preparación del (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de calcio:



Se añadió hidróxido de calcio (19 mg, 0.25 mmol) a una solución del ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico (110 mg, 0.50 mmol) en etanol (absoluto 50 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó durante una hora a 50 °C y luego se evaporó hasta sequedad para proporcionar un rendimiento cuantitativo del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.16 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H),

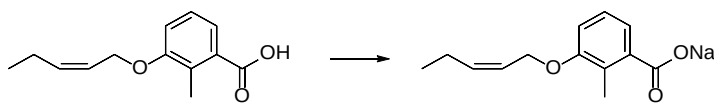
2.12 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 174.92, 156.30, 135.20, 125.11, 124.84, 124.43, 120.89, 111.51, 63.92, 20.63, 14.01, 13.02.

Ejemplo 33: Preparación del (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de potasio:



Se disolvió el hidróxido de potasio (0.33 g, 5 mmol) en etanol (absoluto 30 ml) con sonicación. A esta solución se le añadió el ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico (1.10 g, 5 mmol) y la mezcla se sonicó hasta su completa disolución. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y luego se evaporó hasta sequedad. El producto de la sal de potasio se redisolvió en agua (10 ml) y se liofilizó durante la noche para proporcionar 1.28 g (rendimiento del 99%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.10-6.88 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.73-5.50 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 2H), 0.98 (t, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 173.10, 156.22, 145.50, 134.99, 125.08, 124.90, 122.85, 120.07, 109.85, 63.85, 20.70, 14.05, 13.18.

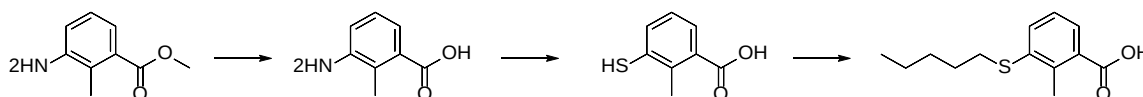
Ejemplo 34: Preparación del (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoato de sodio:



Se disolvió el hidróxido de sodio (0.20 g, 5 mmol)

en etanol (absoluto 20 ml) con sonicación. A esta solución se le añadió el ácido (Z)-2-metil-3-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico (1.10 g, 5 mmol) y la mezcla se sonicó hasta su completa disolución. La mezcla de reacción se agitó
 5 durante dos horas y luego se evaporó hasta sequedad. El producto de la sal sódica se volvió a disolver en agua (10 ml) y se liofilizó durante la noche para proporcionar 1.20 g (rendimiento del 99%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.00-6.94 (m, 2H), 6.76 (m,
 10 1H), 5.65-5.57 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 173.29, 156.19, 144.80, 135.03, 125.02, 124.92, 122.95, 120.06, 110.06, 63.81, 20.64, 14.02, 13.07.

Ejemplo 35: Preparación del ácido 2-metil-3-(pentiltio)benzoico:
 15



Paso 1:

A una solución de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (2.30 g, 13.9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una
 20 solución de hidróxido de litio (6.24 g, 150 mmol) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C con agitación durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó
 25 con HCl 3 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3).

La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1.00 g (rendimiento del 48%) del ácido 3-amino-2-metilbenzoico como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.10-6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 150.1 [M-H]⁻.

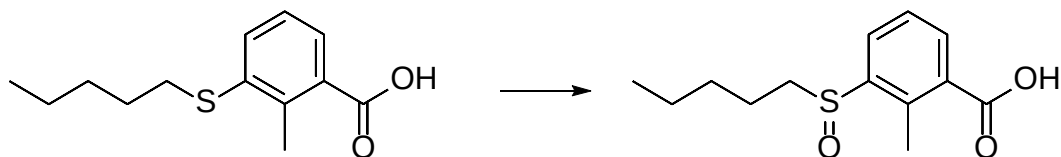
Paso 2:

Se colocó el ácido 3-amino-2-metilbenzoico (0.60 g, 3.96 mmol) en un matraz de reacción con hielo (1.62 g) y ácido clorhídrico concentrado (0.80 g) y se enfrió a 0 °C. Una solución de nitrito de sodio (0.27 g, 3.91 mmol) en agua (1.62 g) se añadió gota a gota. En un matraz separado se disolvieron carbonato de sodio (0.50 g, 4.72 mmol) y etilxantogenato de potasio (0.63 g, 3.96 mmol) en agua (2.7 g) y la suspensión se calentó a 70 °C. La solución de diazonio preformada se añadió luego cuidadosamente y el calentamiento continuó durante una hora, antes de la adición de hidróxido de sodio (0.63 g, 15.8 mmol) en agua (1.62 g). La mezcla de reacción se calentó durante dos horas, se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico. El producto precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 0.55 g (rendimiento del 83%) del ácido 3-mercapto-2-metilbenzoico como un sólido. MS (ESI, modo negativo) m/z 167.

Paso 3:

A una solución de ácido 3-mercapto-2-metilbenzoico (168 mg, 1.00 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.69 g, 5.00 mmol), seguido de yodopentano (0.50 ml, 4.00 mmol) a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano:EtOAc) proporcionó 80 mg (rendimiento del 34%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32-7.13 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, 3H). MS (ESI, modo negativo) m/z 237.1 [M-H]⁻.

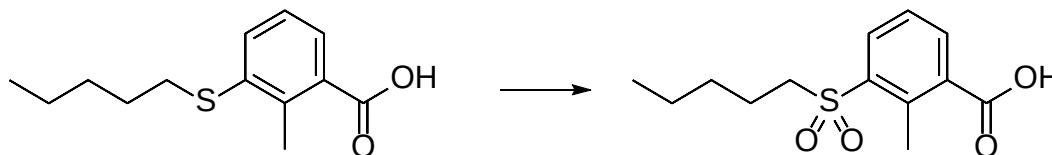
Ejemplo 36: Preparación del ácido 2-metil-3-(pentilsulfinil)benzoico:



Se disolvió el ácido 2-metil-3-(pentiltio)benzoico (119.1 mg, 0.500 mmol) en 10 ml de metanol y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de metaperyodato de sodio (124.6 mg, 0.583 mmol) en 2 ml de agua durante un período de 5 min, tras lo cual se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 d. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de

decantación usando una mezcla 1:1 entre HCl 1 M (acuoso) Y una
 solución saturada de NaCl (acuoso) y el producto se extrajo
 usando 2 x 100 ml de acetato de etilo. Después de lavar la fase
 orgánica combinada con 50 ml de la solución saturada de NaCl
 5 (acuosa) y posterior secado sobre MgSO₄, se obtuvo el producto
 sin refinar tras filtración y eliminación del disolvente a
 presión reducida. El producto puro se logró después de la
 purificación en una columna de sílice, usando un gradiente de
 elución de acetato de etilo al 75%-100% en n-heptano. Tras la
 10 eliminación del disolvente de las fracciones puras, se obtuvo
 el compuesto del título como un aceite, que solidificó al
 reposar (40.2 mg, rendimiento del 32%). RMN ¹H (400 MHz,
 cloroformo-d) δ 8.98 (s ancho, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H),
 7.52 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.84
 15 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 0.87 (s, 3H). RMN ¹³C
 (100 MHz, cloroformo-d) δ 171.19, 144.23, 136.92, 133.76,
 130.61, 128.48, 127.26, 55.49, 30.92, 22.48, 22.27, 16.77,
 14.02. MS (ESI, modo negativo) m/z 253.1 [M-H]⁻.

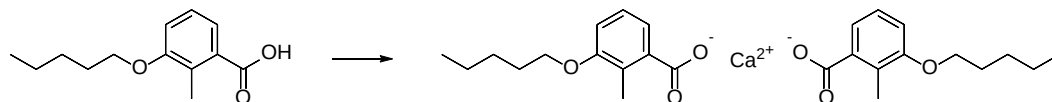
Ejemplo 37: Preparación del ácido 2-metil-3-
 20 **(pentilsulfonil)benzoico:**



Se suspendieron el ácido 2-metil-3-
 25 (pentiltio)benzoico (125.5 mg, 0.527 mmol) y el

permanganato de potasio (332 mg, 2.10 mmol) y se disolvieron, respectivamente, en 10 ml de agua, seguido de la adición de 5 gotas de NaOH (acuoso). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar en un
5 baño de hielo, se añadió H₂SO₄ (acuoso) diluido a pH 2 y se añadió NaHSO₃ sólido para inactivar el permanganato. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación usando 50 ml adicionales de agua y se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo, con acidificación con H₂SO₄ (acuoso)
10 diluido entre cada extracción. La fase orgánica combinada se lavó con 50 ml de solución sat. NaCl (acuoso), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto sin refinar se realizó usando una columna de sílice, eluyendo con un
15 gradiente de acetato de etilo en n-heptano, 50%-100%. La eliminación del disolvente de las fracciones de interés dio el compuesto del título como un sólido (15.6 mg, rendimiento del 11%). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 3.18 (m, 2H),
20 2.95 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.85 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, cloroformo-d) δ 172.11, 140.32, 139.75, 136.16, 134.56, 132.48, 126.56, 55.76, 30.56, 22.30 (probablemente 2 resonancias), 17.66, 13.88. MS (ESI, modo negativo) m/z 269.0 [M-H]⁻.

Ejemplo 38: Preparación del 2-metil-3-(pentiloxi)benzoato de calcio:

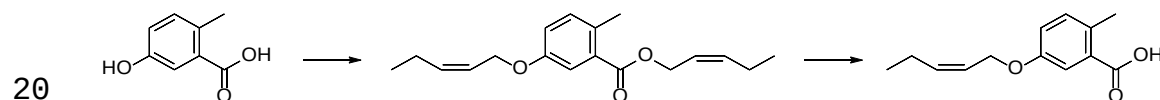


5 Se añadió hidróxido de calcio (19 mg, 0.25 mmol) a una solución del ácido 2-metil-3-(pentiloxi)benzoico (111 mg, 0.50 mmol) en etanol (50 ml absoluto) y agua (50 ml). La reacción se agitó durante una hora a 50 °C y luego se evaporó hasta

10 sequedad (rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.12 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.59-1.21 (m, 4H), 0.90 (t, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 156.61, 125.10, 124.15, 120.63, 110.90, 67.67, 28.56, 27.89, 21.89,

15 13.96, 12.90 (No se identificaron dos resonancias debido a un ensanchamiento excesivo de la señal).

Ejemplo 39: Preparación de ácido (Z)-2-metil-5-(pent-2-en-1-iloxi)benzoico:



Paso 1:

A una solución de ácido 5-hidroxi-2-metilbenzoico (278 mg, 1.82 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.80 g, 13.0 mmol) seguido de

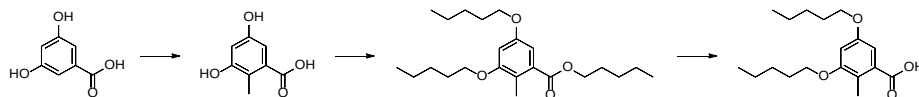
25 (Z)-1-bromopent-2-eno (1.93 g, 13.0 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se
 5 concentró para proporcionar 500 mg (rendimiento del 95%) de 2-metil-5-(((Z)-(pent-2-en-1-il)oxi)benzoato de (Z)-pent-2-en-1-ilo como un aceite. EM (ESI, modo positivo) m/z 311.1 [M+Na]⁺.

Paso 2:

10 A una solución de 2-metil-5-(((Z)-pent-2-en-1-il)oxi)benzoato de (Z)-pent-2-en-1-ilo (500 mg, 1.73 mmol) en etanol (25 ml), se añadió NaOH 2.5 M (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el etanol y se añadió HCl 1
 15 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 70:30) proporcionó 350 mg (rendimiento del 92%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ
 20 12.35 (s ancho, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.93-5.86 (m, 0.30H), 5.71-5.59 (m, 1.7H), 4.59 (d, 1.4H), 4.49 (d, 0.60H), 2.57 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.02 (t, 3H). (RMN ¹H mostró que parte del producto estaba en la configuración (E)). MS (ESI, modo negativo) m/z 219.

Ejemplo 40: Preparación del ácido 2-metil-3,5-bis(pentiloxi)benzoico:



5 Paso 1:

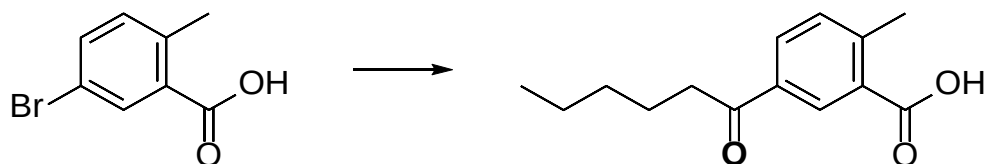
Se añadió lentamente piperidina (7.6 ml, 77 mmol) a una solución agitada de CH₂O (37%, 5.43 ml, 72.6 mmol) en ácido acético (4.5 ml). La temperatura se mantuvo entre 18-25 °C mediante enfriamiento ocasional con un baño de hielo. Se continuó agitando durante 30 minutos. En un matraz aparte, se preparó una solución de ácido 3,5-dihidroxibenzoico (10 g, 65.0 mmol) en una solución acuosa al 38% de EtOH (23 ml). A esta solución se le añadió 1/3 de la solución de Mannich anterior a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el resto de la solución y se continuó agitando durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó para proporcionar 15.59 g (rendimiento del 96%) del compuesto intermediario, el ácido 3,5-dihidroxi-2-(piperidin-1-ilmetil)benzoico. Este compuesto (2 g, 7.96 mmol) en MeOH (20 ml), agua (1.5 ml) y piperidina (1 ml) se hidrogenó durante la noche (balón) en la presencia de Pd/C (0.2 g) para dar 360 mg (27% de rendimiento) del ácido 3,5-dihidro-2-metilbenzoico como un sólido.

Paso 2:

25 A una solución de ácido 3,5-dihidroxi-2-

metilbenzoico (360 mg, 2.14 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.38 g, 10.0 mmol) seguido de 1-yodopentano (1.3 ml, 10.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el 2-metil-3,5-bis(pentiloxi)benzoato de pentilo intermediario como un aceite. Este compuesto se disolvió en etanol (20 ml) y se calentó con 20 ml de NaOH 2.5 durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el etanol y se añadió HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 70:30) proporcionó 200 mg (rendimiento del 30%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.07 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.99-3.91 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 8H), 0.94-0.91 (m, 6H). MS (ESI, modo negativo) m/z 307.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 41: Preparación del ácido 5-hexanoil-2-metilbenzoico:



A una solución del ácido 5-bromo-2-metilbenzoico

(215 mg, 1.00 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió BuLi (2.5 M en hexanos, 0.84 ml, 2.10 mmol) a -78 °C. Después de 5 minutos se añadió cloruro de hexanoílo (0.35 ml, 2.45 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano: EtOAc, 0-50% de EtOAc) para proporcionar 37 mg (rendimiento del 16%) del compuesto del título como un sólido. MS (ESI, modo negativo) m/z 233.1 [M-H]⁻.

Ejemplos biológicos

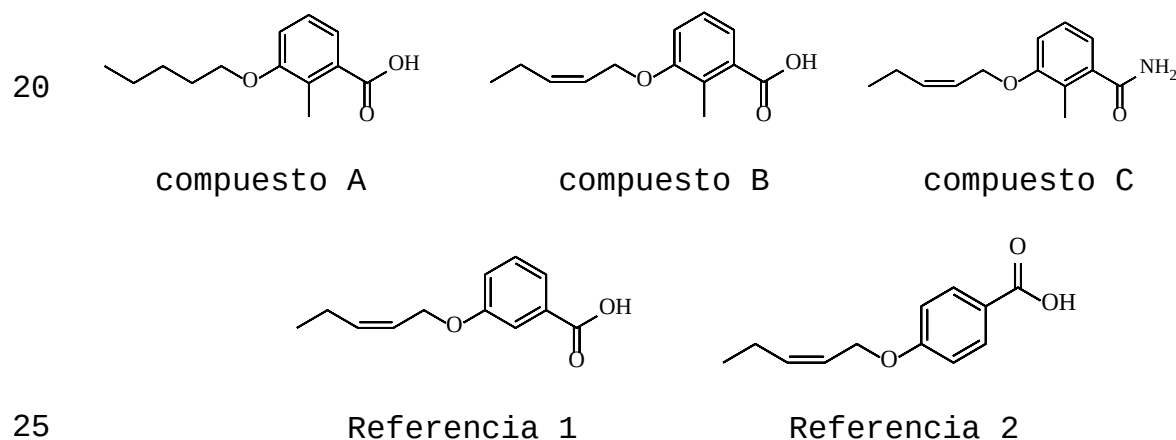
Evaluación de los efectos del compuesto B y del compuesto A sobre los lípidos plasmáticos en ratones APOE*3Leiden alimentados con una dieta rica en grasas

El ratón APOE*3Leiden expresa una variante de la apolipoproteína humana E3 (APOE3), la APOE*3Leiden, además de la apolipoproteína humana C1 (APOC1). Los ratones APOE*3Leiden exhiben niveles elevados de colesterol y triglicéridos en plasma, principalmente confinados a la fracción de lipoproteínas de tamaño VLDL/LDL.

Los estudios se realizaron en ratones APOE*3Leiden (13-15 semanas de edad) sometidos a una dieta alta en grasas semisintéticas (24 % p/p de grasa) con 0.25% p/p de colesterol. Después de un período de preinclusión de 4 semanas, los ratones

se subdividieron en grupos de 5 ratones cada uno y se inició la administración del compuesto A, el compuesto B o el vehículo solo. Tanto el compuesto B como el compuesto A se administraron a una dosis de 0.3 mmol/kg de peso corporal/día a través de la dieta. Se usó aceite de girasol (10 ml v/p) como vehículo para facilitar la mezcla. Después de 4 semanas de tratamiento, los ratones se sacrificaron mediante asfixia con CO₂ y se midieron el colesterol y los triglicéridos en el plasma usando los kits disponibles comercialmente (Roche®/Hitachi®).

En un estudio adicional, realizado como se describió anteriormente, los efectos del compuesto A, el compuesto B y el compuesto C se compararon con los efectos del compuesto de referencia 1 (ácido (Z)-3-(pent-2-en-1-iloxy)benzoico) y el compuesto de referencia 2 ((Z)-4-(ácido pent-2-en-1-iloxy)benzoico) sobre los niveles de triglicéridos. Todos los compuestos se administraron a una dosis de 0.3 mmol/kg de peso corporal/día. Los resultados de este estudio se describen en el ejemplo 17.



Evaluación de los efectos del compuesto B y el compuesto A sobre el control glucémico y la expresión del gen objetivo hepático en ratones AMLN *ob/ob*

Los ratones *ob/ob* son constantemente propensos a la
5 fibrosis (hígado) cuando se añaden colesterol (2%) y 40% de
grasa (que contiene 18% de ácidos grasos trans) y 20% de
fructosa a una dieta alta en calorías (es decir, dieta AMLN).
Los ratones *ob/ob* con dieta AMLN (denominados "ratones *ob/ob*
AMLN") desarrollan esteatohepatitis y fibrosis en un período
10 de tiempo más corto (≤ 12 semanas) en comparación con los
ratones C57BL/6 de tipo salvaje (ratones AMLN) alimentados con
la misma dieta. Los ratones *ob/ob* AMLN proporcionan un modelo
obeso de NASH inducido por la dieta que también permite el
estudio de los efectos sobre el control glucémico.

15 Treinta ratones macho *ob/ob* (5 semanas de edad) se
alimentaron con la dieta AMLN durante 15 semanas y luego se
aleatorizaron en 3 grupos de 10 ratones/grupo para recibir el
compuesto B o el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso
corporal por día) o ningún tratamiento (vehículo) durante 4
20 semanas más. La evaluación de la expresión hepática de genes
clave que regulan las concentraciones plasmáticas de lípidos
(LDLr), la fibrosis hepática (col1A1), el
transporte/recaptación de ácidos biliares (Slc51b y Slc10a2) y
la inflamación (CD68) se realizó mediante secuenciación de ARN
25 a las 4 semanas. Para evaluar los efectos del compuesto B y el

compuesto A sobre el control glucémico, también se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) a las 3 semanas. También se incluyó un grupo adicional de ratones (n = 5) con un agonista de PPAR- γ (pioglitazona, 30 mg/kg de peso corporal al día) para comparar los efectos sobre el peso corporal.

Evaluación de los efectos del compuesto A y el compuesto B sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6 alimentados con dieta de nutrición parenteral oral (PN)

Se usaron ratones macho C57BL/6, de 6 a 8 semanas de edad al inicio de los experimentos, para todos los grupos experimentales. Los ratones se alimentaron con una dieta *ad libitum* de pienso estándar para roedores (composición calórica: 26% de proteína, 14% de grasa, 60% de carbohidratos) y agua o una solución de nutrición parenteral (PN) que imita la dieta de PN usada en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La solución de PN fue una dieta líquida alta en carbohidratos y sin grasas (20% dextrosa, 2% de aminoácidos esenciales y no esenciales, 0.2% de oligoelementos pediátricos, 0.5% de multivitaminas pediátricas, 30 mEq de sodio, 20 mEq de potasio, 15 mEq de calcio (como gluconato de calcio), 10 mEq de magnesio, 10 mEq de fosfato, 5 mEq de acetato y 30 mEq de cloruro por litro) administrados como una sola botella de 50 ml por jaula que los ratones consumieron *ad libitum*. Se ha demostrado que la dieta PN administrada *ad libitum* da como resultado esteatosis hepática, un precursor de daño hepático más severo,

en ratones, lo que proporciona un modelo para PNALD. Prince y col., JPEN J Parenter Enteral Nutr., 2014; 38(5): 608-616.

En el experimento inicial, solo se probó el compuesto A. Los resultados de este experimento se describen en el
5 ejemplo 14.

Se dividieron ratones macho C57BL/6, de 6 semanas de edad al inicio de los experimentos, en tres grupos (10 ratones por grupo). Un grupo fue alimentado con una dieta *ad libitum* de comida estándar para roedores y agua. El grupo alimentado
10 con comida estándar para roedores no recibió tratamientos adicionales durante el período experimental y sirvió como grupo de control negativo. Los otros dos grupos fueron alimentados con la dieta PN descrita anteriormente.

De los dos grupos que recibieron la dieta PN, un
15 grupo recibió aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) (Nestle™ HealthCare Nutrition, Florham Park, NJ), en una dosis de 7.4 g de grasa/kg de peso corporal cada dos días por la vía de sonda orogástrica. Para el otro grupo, MCT sirvió como vehículo para la administración del compuesto A (0.3 mmol/kg
20 de peso corporal al día) mediante sonda orogástrica.

Después de 19 días de tratamiento, se obtuvieron los hígados, se fijaron y se congelaron en hielo seco, luego se almacenaron a -80 °C para el análisis de aceite rojo O.

En un experimento posterior, tanto el compuesto A
25 como el compuesto B se probaron en dos dosis. Los resultados

de este experimento se describen en el ejemplo 15.

Se usaron ratones macho C57BL/6, de 6 a 8 semanas de edad al inicio de los experimentos, para todos los grupos experimentales. Un grupo fue alimentado con una dieta *ad libitum* de comida estándar para roedores y agua. El grupo alimentado con comida estándar para roedores no recibió tratamientos adicionales durante el período experimental y sirvió como grupo de control negativo. Se alimentaron otros siete grupos (10 ratones por grupo) con la solución de PN descrita anteriormente *ad libitum*.

De los siete grupos que recibieron la dieta PN, cada grupo recibió uno de los siguientes protocolos orogástricos administrados en días alternos durante 19 días:

(1) Solución salina: solución salina administrada isovolumétrica con el grupo Omegaven®;

(2) MCT: aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) (Nestle™ HealthCare Nutrition, Florham Park, NJ), a una dosis de 7.4 g de grasa/kg de peso corporal;

(3) Omegaven®: Omegaven® (emulsión lipídica de aceite de pescado comercial) a una dosis de 2.4 g de grasa/kg de peso corporal;

(4) compuesto A BAJ0: compuesto A a una dosis de 0.3 mmol/kg de peso corporal por día (diluido en MCT a 0.0375 mmol/ml, dando como resultado la administración de 7.4 g de MCT/kg de peso);

(5) compuesto A ALTO: compuesto A a una dosis de 0.6 mmol/kg de peso corporal al día (diluido en MCT a 0.075 mmol/ml, dando como resultado la administración de 7.4 g de MCT/kg de peso);

5 (6) compuesto B BAJO: compuesto B a una dosis de 0.3 mmol/kg de peso corporal al día (diluido en MCT a 0.0375 mmol/ml, dando como resultado la administración de 7.4 g de MCT/kg de peso); y

 (7) compuesto B ALTO: compuesto B a una dosis de 0.6
10 mmol/kg de peso corporal al día (diluido en MCT a 0.075 mmol/ml, lo que da como resultado la administración de 7.4 g de MCT/kg de peso).

Después de 19 días de tratamiento, se extrajeron los órganos, incluidos el hígado, el riñón y el bazo, que se
15 analizaron para determinar el peso relativo entre cada grupo. Los hígados también se fijaron y congelaron en hielo seco, luego se almacenaron a -80 °C para análisis de tinción de hematoxilina y eosina (H&E) y análisis de aceite rojo O.

**Evaluación de los efectos del compuesto A sobre la esteatosis
20 hepática en ratones C57BL/6 a los que se les administró solución salina intravenosa, Intralipid®, u Omegaven®**

Para todos los experimentos se usaron ratones macho C57BL/6, de 6 a 8 semanas de edad al inicio de los experimentos. Un grupo fue alimentado con una dieta *ad libitum* de comida
25 estándar para roedores y agua. Se alimentaron otros seis grupos

(10 ratones por grupo) con una solución de nutrición parenteral (PN) *ab libitum* como se describió anteriormente.

Los grupos alimentados con PN recibieron inyecciones en la vena de la cola cada dos días de solución salina, 5 Omegaven® dosificado a 2.4 g/kg/día o Intralipid® (emulsión lipídica de aceite de soja comercial) dosificado a 2.4 g/kg/día y fueron tratados por administración con sonda orogástrica (en días alternos) de MCT o del compuesto A dosificado a 0.6 mmol/kg de peso corporal. La solución salina intravenosa fue 10 isovolumétrica para los grupos de Intralipid®. La sonda nasogástrica MCT fue isovolumétrica con respecto al tratamiento del compuesto A (200 µl). Los 6 grupos de dietas experimentales de PN se enumeran a continuación:

- 15 (1) Solución salina (intravenosa) + PN + MCT (por sonda)
- (2) Intralipid® (intravenoso) + PN + MCT (por sonda)
- (3) Omegaven® (intravenoso) + PN + MCT (por sonda)
- (4) Solución salina (intravenosa) + PN + compuesto A (por sonda)
- 20 (5) Intralipid® (intravenoso) + PN + compuesto A (por sonda)
- (6) Omegaven® (intravenoso) + PN + compuesto A (por sonda).

Los lípidos intravenosos se usan en las dietas de PN 25 como fuente de calorías no proteicas sin carbohidratos. Sin

embargo, se ha demostrado que las emulsiones de lípidos intravenosos a base de plantas, tales como el Interlipid® a base de soja, contribuyen a la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral (PNALD). Javid y col., *J. Pediatr. Surg.*, 2005; 40: 1446-1453. Se ha demostrado que la administración intravenosa de Omegaven® mejora la esteatosis hepática causada por la dieta PN en ratones. Meisel y col., *J. Pediatr. Surg.*, 2011; 46: 666-667.

Ejemplo 1.

Efectos del compuesto B y del compuesto A (ambos 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la glucosa en sangre posprandial (AUC 0-240 minutos) en ratones *ob/ob* AMLN: Tanto el compuesto B como el compuesto A reducen significativamente la glucosa plasmática total (área bajo la curva de 0 a 240 minutos) frente al vehículo en respuesta a una carga de glucosa oral después de 3 semanas de tratamiento (figura 1).

Ejemplo 2.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la glucosa en sangre posprandial en ratones *ob/ob* AMLN: Tanto el compuesto B como el compuesto A reducen significativamente la glucosa plasmática a 30 y 60 minutos frente al vehículo en respuesta a una carga de glucosa oral después de 3 semanas de tratamiento (figura 2).

Ejemplo 3.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la insulina en ayunas en ratones *ob/ob* AMLN: Tanto el
 5 compuesto B como el compuesto A ($p < 0.05$) reducen la insulina plasmática en ayunas (área bajo la curva de 0-240 minutos) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 3).

Ejemplo 4.

10 **Efectos del tratamiento de 4 semanas con compuesto B y compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la glucosa en sangre en ayunas en ratones *ob/ob* AMLN:** Tanto el compuesto B como el compuesto A reducen significativamente la glucosa plasmática en ayunas (área bajo
 15 la curva de 0-240 minutos) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 4).

Ejemplo 5.

**Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por
 20 día) sobre la expresión del gen collagen1a1 hepático en ratones AMLN *ob/ob*:** Tanto el compuesto B como el compuesto A reducen significativamente la expresión hepática de Col1a1 (un gen clave implicado en la fibrosis hepática) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento
 25 (figura 5).

Ejemplo 6.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la expresión del gen hepático Slc10a2 en ratones AMLN

- 5 **ob/ob:** El compuesto A disminuye significativamente la expresión hepática de Slc10a2 (codifica para el transportador de ácido biliar dependiente de sodio apical [ASBT] que regula la reabsorción de ácidos biliares conjugados en el íleon) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 6).

10 **Ejemplo 7.**

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la expresión del gen Slc51b hepático en ratones AMLN

- 15 **ob/ob:** el compuesto A disminuye significativamente la expresión hepática de Slc51b (codifica el transportador beta del soluto orgánico [OSTb] que regula la reabsorción de ácidos biliares) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 7).

Ejemplo 8.

- 20 **Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la expresión del gen hepático ABCC2 en ratones AMLN**

- 25 **ob/ob:** El compuesto A aumenta significativamente la expresión hepática de ABCC2 (codifica Mrp2 que regula la exportación canalicular de bilirrubina) frente al vehículo después de 4

semanas de tratamiento (figura 8).

Ejemplo 9.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día)

5 **sobre la expresión del gen CYP7A1 hepático en ratones AMLN**

ob/ob: El compuesto A reduce la expresión hepática de CYP7A1 después de 4 semanas de tratamiento. CYP7A1 es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares hepáticos (figura 9).

10 **Ejemplo 10.**

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día)

sobre la expresión del gen de CD68 hepático en ratones ob/ob

15 **AMLN:** El compuesto A disminuye significativamente la expresión hepática de CD68 (un marcador de macrófagos hepáticos) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 10).

Ejemplo 11.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el

20 **compuesto A sobre los triglicéridos plasmáticos (TG) y el**

colesterol total en ratones APOE*3Leiden alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol: tanto el compuesto B (en 2

dosis) como el compuesto A reducen de manera significativa el colesterol plasmático total y los TG frente al vehículo en

25 **respuesta después de 4 semanas de tratamiento (Tabla 1).**

Tabla 1

Compuesto	Dosis (mmol/kg pc/día)	Reducción en TG del plasma frente al control (%)	Reducción en el colesterol en el plasma frente al control (%)
Compuesto B	0.1	45**	24**
Compuesto B	0.3	63**	27**
Compuesto A	0.1	79***	30***

P<0.01 frente al control, * P<0.005 frente al control

Ejemplo 12.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) y pioglitazona sobre el peso corporal relativo en ratones AMLN *ob/ob*: Mientras que la pioglitazona (30 mg/kg de peso corporal por día) aumentó significativamente el peso corporal, el compuesto B no tuvo ningún efecto y el compuesto A disminuyó significativamente el peso corporal frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura 11).

Ejemplo 13.

Efectos del tratamiento de 4 semanas con el compuesto B y el compuesto A (ambos a 0.3 mmol/kg de peso corporal por día) sobre la expresión del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLr) hepático en ratones AMLN *ob/ob*: Tanto el compuesto B como el compuesto A aumentan significativamente la expresión de LDLr hepático (un gen clave que regula la captación hepática de lipoproteínas aterogénicas plasmáticas) frente al vehículo después de 4 semanas de tratamiento (figura

12).

Ejemplo 14.

Efectos de 19 días de una dieta PN oral combinada con triglicéridos de cadena media (MCT) o el compuesto A sobre la
5 **esteatosis hepática en ratones C57BL/6:** El compuesto A, pero no MCT, previno el desarrollo de la esteatosis inducida por una dieta PN oral demostrado por la tinción con aceite rojo O en secciones del hígado aisladas (figura 13). Se observó una arquitectura hepática normal tanto en ratones alimentados con
10 un pienso como en ratones alimentados con el compuesto A.

Ejemplo 15.

Efectos de 19 días de una dieta de PN oral combinada con un tratamiento por sonda orogástrica ya sea de una solución salina, triglicéridos de cadena media (MCT), Omegaven®, el
15 **compuesto A o el compuesto B sobre la esteatosis hepática en ratones C57BL/6:** El compuesto A y el compuesto B, pero no MCT, impidió el desarrollo de la esteatosis inducida por una dieta PN oral demostrada por tinción H&E en secciones aisladas del hígado (figuras 14A-17B). Se observó una arquitectura hepática
20 normal en todos los ratones. Las flechas se usan para mostrar la acumulación de lípidos.

También se analizaron la masa corporal, el hígado/masa corporal y el bazo/masa corporal para todos los grupos (figuras 18A-18C), lo que demostró que la masa corporal,
25 el hígado/masa corporal y el bazo/masa corporal para ratones

tratados con los compuestos A y B en las dosis altas y bajas no fueron significativamente diferentes de los grupos alimentados con pienso o de los grupos alimentados con una solución salina de PN.

5 **Ejemplo 16.**

Efectos del tratamiento con un pienso frente a una dieta oral con PN para la solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven® combinada con la administración por sonda orogástrica de MCT o el compuesto A, sobre la esteatosis hepática en ratones

10 **C57BL/6:** El tratamiento con el compuesto A previno el desarrollo de esteatosis inducida por una dieta PN oral para todos los grupos (solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®) como se demuestra por la tinción H&E en secciones aisladas del hígado (figuras 22A-25). Las flechas se usan para
15 mostrar la acumulación de lípidos.

La tinción con aceite rojo O en secciones del hígado aisladas también demuestra que el tratamiento con el compuesto A previno el desarrollo de esteatosis en todos los grupos (solución salina intravenosa, Intralipid® u Omegaven®)
20 (figuras 26A-29). Las flechas se usan para mostrar la acumulación de lípidos. La cuantificación de la acumulación de lípidos confirmó que el compuesto A previno el desarrollo de esteatosis en comparación con el control alimentado con pienso (figura 30).

25 La masa corporal se analizó durante 19 días (figuras

19A-21B). También se analizaron los valores normalizados de la masa corporal, hepática, renal y del bazo, lo que demostró que estos valores para los ratones tratados con el compuesto A no fueron significativamente diferentes de cualquier otro grupo experimental (figuras 20A-21B).

Ejemplo 17.

Efectos del compuesto A sobre los niveles de triglicéridos durante 4 semanas de tratamiento en ratones Leiden APOE*3: El compuesto A redujo significativamente los niveles de triglicéridos durante 4 semanas (figura 31). Los compuestos de referencia 1 y 2 afectaron los niveles de triglicéridos.

15

20

25